ELSEVIER

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Coordonné par
Thierry Pottecher, Dominique Luton

COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MÉDECINE PÉRINATALE

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE NÉONATOLOGIE

SOCIÉTÉ FRANÇAISE D'ANESTHÉSIE ET DE RÉANIMATION

Liste des abréviations

ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists
ADAMTS-13 métalloprotéase déficiente en cas de microangiopathie thrombotique
ADC coefficient apparent de diffusion (*apparent diffusion coefficient*)
ADH hormone antidiurétique
ADP adénosine disphosphate
Afssaps Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AG anesthésie générale
AHM anémie hémolytique et mécanique
ALAT alanine aminotransférase
ALR anesthésie locorégionale
AMM autorisation de mise sur le marché
Anaes Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
APD anesthésie péridurale
ASAT aspartate aminotransférase
Asp aspirine
ASR avortements spontanés à répétition
AT antithrombine
ATCD antécédent
AUC aire sous la courbe (*area under curve*)
AVC accident vasculaire cérébral
Bcl-2 *B-cell lymphoma-2*
BCRP *breast cancer resistance protein*
BHE barrière hématoencéphalique
CI contre-indication
CIM classification internationale des maladies
CIVD coagulation intravasculaire disséminée
CNAMTS Centre national de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEMM Comité national d'experts sur la mortalité maternelle
CNGOF Collège national des gynécologues et obstétriciens français
COX cyclooxygénase
CP paralysie cérébrale (*cerebral palsy*)
CRF capacité résiduelle fonctionnelle
DFG débit de filtration glomérulaire
DHOS Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
DPR débit plasmatique rénal
E éclampsie
EDHF *endothelium-derived hyperpolarizing factor*
EDRF *endothelium-derived relaxing factor*
Eng endogline (récepteur du TGFβ)
eNOS NO-synthase endothéliale
EPR encéphalopathie postérieure réversible

$EtCO_2$ concentration en CO_2 de fin d'expiration
Fas protéine transmembranaire appartenant à la famille du récepteur du TNF, pouvant médier la mort par apoptose
FBP B1-13 fibrinopeptide B1-13
FCS fausse couche spontanée
FPA fibrinopeptide A
GPIIb complexe glycoprotéique plaquettaire IIb
hCG hormone gonadotrophine chorionique
HELLP syndrome *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*
HIF *hypoxia inducible factor*
HIV hémorragie intraventriculaire
HLT holter tensionnel
HRP hématome rétroplacentaire
HTA hypertension artérielle
HTG hypertension gravidique
IC (95 %) intervalle de confiance (à 95 %)
ICAM *intercellular adhesion molecule*
IL-6 interleukine 6
IMC indice de masse corporelle
IMG interruption médicale de grossesse
InVS Institut national de veille sanitaire
IOT intubation orotrachéale
IP index de pulsatilité
IR index de résistance
IRA insuffisance rénale aiguë
IRM imagerie par résonance magnétique
ISSHP International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
LCHAD *long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase*
LDH lacticodéshydrogénase
LDL *low density lipoprotein*
LR *likelihood ratio*
MaT microangiopathie thrombotique
Mcl-1 *myeloid cell leukemia-1*
MDR1 *multi-drug resistance*
MFIU mort fœtale in utero
$MgSO_4$ sulfate de magnésium
MIRS syndrome inflammatoire systémique maternel
MMH maladie des membranes hyalines
MMP *matrix metalloprotease*
MoM multiple de la médiane
MPN mortalité périnatale
MTHFR méthylène tétrahydrofolate réductase
NHBPEP National High Blood Pressure Education Program
NK *natural killer*
NMDA N-méthyl-D-aspartate
NO monoxyde d'azote
OAP œdème aigu du poumon
OMS Organisation mondiale de la santé
OR odds ratio

PAD	pression artérielle diastolique
PAI	*plasminogen activated inhibitor*
PAI-1	inhibiteur de l'activateur du plasminogène
PAM	pression artérielle moyenne
PAPO	pression artérielle pulmonaire d'occlusion
PAPP-A	*pregnancy-associated plasma protein A*
PAR-1	*protease activator receptor 1*
PAS	pression artérielle systolique
PBR	ponction-biopsie rénale
PDF	produits de dégradation de la fibrine
PE	prééclampsie
PECAM	*platelet-endothelial cell-adhesion molecule*
PGF	prostaglandine F
PlGF	*placenta growth factor 1*
PPCe	pression de perfusion cérébrale estimée
PRC	péri-rachianesthésie combinée
PTT	purpura thrombotique thrombocytopénique
PVC	pression veineuse centrale
RA	rachianesthésie
RAI	recherche d'agglutines irrégulières
RCF	rythme cardiaque fœtal
RCIU	retard de croissance intra-utérin
RCPA	résistance à la protéine c activée
RIFLE	critères de définition de l'insuffisance rénale (*risk, injury, failure, loss of renal function* et *end-stage renal disease*)
RNN	réanimation néonatale
RPC	recommandations pour la pratique clinique
RR	risque relatif
RSP	réseau de santé en périnatalité
SA	semaine d'aménorrhée
Samu	Service d'aide médicale d'urgence
SAPL	syndrome des anticorps antiphospholipides
SCHAD	*short chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase*
SDRA	syndrome de détresse respiratoire aiguë
Se	sensibilité
Sfar	Société française d'anesthésie-réanimation
sFlt-1	*soluble fms-like tyrosine kinase 1*
SFN	Société française de néonatologie
SHAG	stéatose hépatique aiguë gravidique
SHU	syndrome hémolytique et urémique
Sp	spécificité
STBM	membrane microvillositaire du trophoblaste
sVEGFR-1	*soluble vascular endothelial growth factor receptor*
TAFI	inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine
TAT	complexes thrombine-antithrombine
TCA	temps de céphaline activée
TFPI	*tissue factor pathway inhibitor* du facteur Xa
TGF	*transforming growth factor*
TGFβ	*transforming growth factor beta*
TIFPB	*thrombin-induced fibrinopeptid B*

TIMP	*tissue inhibitor of metalloprotease*
Tm	transport maximum
TNFα	*tumor necrosis factor alpha*
TNF-R	récepteur du TNFα
t-PA	activateur du plasminogène tissulaire
TQ	temps de Quick
uPA	*urokinase-type plasminogen activator*
USC	unité de surveillance continue
USI	unité de soins intensifs
VCAM	*vascular endothelial cell-adhesion molecule*
VEMS	volume expiratoire maximum par seconde
VLDL	*very light density lipoprotein*
VPN	valeur prédictive négative
VPP	valeur prédictive positive

Préface

La *Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie* constitue un ouvrage de référence d'une qualité exceptionnelle. On ne peut que féliciter l'équipe, de près de 40 auteurs issus de l'ensemble des sociétés savantes compétentes dans ce domaine, pour cette mise à jour de l'édition publiée en 2000. Cette édition 2009 met notamment en exergue l'évolution du concept physiopathologique de la prééclampsie, ainsi que la juste place qui est attribuée à l'utilisation thérapeutique du sulfate de magnésium. Enfin, elle souligne l'importance capitale d'une prise en charge par un véritable réseau de spécialistes des 10 à 15 % de femmes enceintes qui auront une prééclampsie au cours de leur grossesse.
Un tel ouvrage est donc essentiel, non seulement pour les gynécologues obstétriciens et les anesthésistes réanimateurs, mais aussi pour les nombreux autres spécialistes qui interviennent au cours de cette prise en charge qui dépasse largement le contexte de l'urgence. Ils trouveront ici toute l'information nécessaire actualisée selon les recommandations en vigueur et présentée de manière particulièrement didactique.

Pr Pierre Carli
Président de la Sfar

Pr Jacques Lansac
Président du CNGOF

Collège national des gynécologues et obstétriciens français (GNGOF)
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75012 Paris

Société française de médecine périnatale (SFMP)
Centre hospitalier universitaire et régional de Morvan
5, avenue Foch
29200 Brest

Société française de néonatalogie (SFN)
Hôpital de Port-Royal
123, boulevard de Port-Royal
75679 Paris cedex 14

Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar)
74, rue Raynouard
75016 Paris

Dominique Luton
Maternité, hôpital Beaujon
100, boulevard du Général-Leclerc
92118 Clichy cedex

Thierry Pottecher
Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, hôpital de Hautepierre
1, avenue Molière
67098 Strasbourg cedex 2

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie
Responsable éditoriale : Marie-José Rouquette
Éditrice : Muriel Chabert
Chef de projet : Nathalie Morellato
Conception graphique et maquette de couverture : Véronique Lentaigne

---

62, rue Camille-Desmoulins, 92442 Issy-les-Moulineaux cedex
www.elsevier-masson.fr

Photocomposition : SPI Publisher Services, Pondichéry, Inde
Imprimé aux Pays-Bas par Krips, 7940 KC Meppel

Dépôt légal : septembre 2009
ISBN : 978-2-8101-0152-8

Méthodologie

T. Pottecher

Ce travail d'actualisation d'une conférence d'experts datant de 2000 a été initié par le comité des référentiels de la Sfar avec l'aval du conseil d'administration. Il est le fruit de la collaboration d'un groupe multidisciplinaire d'experts (anesthésistes-réanimateurs, obstétriciens, interniste, néphrologue, hépatologue, pédiatre et anatomopathologiste). Ils ont produit deux documents en utilisant la méthode GRADE [1,2] :

- un argumentaire (texte long), comportant 22 chapitres, qui envisage tous les aspects de la prise en charge, du diagnostic et de la physiopathologie de la prééclampsie ;
- un texte court, ou recommandations, rédigé dans une optique pratique d'aide aux équipes confrontées à cette pathologie. Ce texte court a été diffusé dans les revues des sociétés participantes et traduit en anglais.

Experts

Ces experts ont été proposés par leurs sociétés savantes respectives en fonction de leur expérience dans la thématique. Ils ont accepté le travail, les délais des rendus, se sont engagés à être présents lors des réunions de travail dont le calendrier leur a été communiqué au début et ont rempli un formulaire d'absence ou de présence d'un conflit d'intérêt. La liste et les coordonnées des experts sont rapportées à la fin du présent chapitre. Chaque expert a pu s'adjoindre un ou plusieurs collaborateurs.

Argumentaire

Ce document important a été découpé en 22 chapitres rapportant tous les points importants pour maîtriser cette pathologie. Le plan de chaque chapitre, rédigé par un groupe coordonné par l'expert désigné au départ, a été uniformisé : un résumé suivi de l'argumentaire, puis les références bibliographiques.

Les modalités de recherche des références (moteur de recherche, années d'interrogation) sont précisées en début.

Les références ont été cotées, lorsque ceci était possible, selon la méthodologie GRADE à l'aide des indicateurs suivants :

- **Non applicable (NA) :** étude animale, étude humaine uniquement descriptive (sans analyse du risque relatif par exemple) ;
- **Crucial :** importance pour la pratique clinique : **Cr** ;
- ***Directness*** : caractère direct des preuves : **Di** ;
- **Balance bénéfice/risque : BB/R** ;
- **Niveau de preuve :** dépendant du type d'article et du nombre de biais relevés par l'expert : **Ni** ;

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

- **Total : Tot**.

Cr :	Di :	BB/R :	Ni :	Tot :

L'argumentaire a fait l'objet de nombreuses relectures :
- d'abord de la part des experts, chacun d'entre eux a disposé de tous les textes (deux journées d'échanges ont été nécessaires pour ce travail). Le but a été d'éviter divergences et redites. Néanmoins, certaines redites ont été conservées dans la mesure où elles étaient nécessaires à la compréhension du chapitre ;
- ensuite par des relecteurs extérieurs désignés par leurs sociétés respectives. Leurs remarques ont ensuite été relayées vers les experts qui ont alors amendé leur travail en conséquence ;
- des personnes extérieures à la profession médicale (sages-femmes, associations de patientes) ont été consultées, leurs remarques ont été intégrées ;
- enfin par le comité de pilotage qui en a assuré l'homogénéité.

Recommandations

Les recommandations sont présentées en fin d'ouvrage (chapitre 23) et constituent la partie « fonctionnelle » du travail, elles ont pour but d'aider les équipes médicales en charge de ces patientes à actualiser leur pratique. Pour les recommandations qui sont justifiées par les données de la littérature, des tableaux synthétiques rappellent les études qui les soutiennent selon le modèle suivant :

Auteur, année	Type d'étude	Nb sujets	Niveau de preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé (NC)
						1
						1
Résultats	Nb études	Nb patients	Niveau max	*Directness*	Cohérence	Niveau global

Ces recommandations correspondent à la plupart des chapitres de l'argumentaire, elles ont été dans un premier temps rédigées sous forme d'affirmations par les experts en charge des différents chapitres. Dans la mesure du possible, ces affirmations s'appuient sur des données convergentes de la littérature. Lorsque la littérature ne permettait pas de les justifier (conditions d'organisation, habitudes, réglementations nationales, etc.), l'affirmation a été considérée comme un consensus professionnel.
Chaque expert a justifié le fond et la forme de chacune des affirmations qu'il a proposées lors d'une séance plénière. À cette occasion, des modifications de forme et de fond ont été effectuées par le groupe.
Chacune des affirmations a fait ensuite l'objet d'une cotation selon la méthodologie proposée par la Sfar d'après la RAND/UCLA pour exprimer l'adhésion de tout le groupe aux affirmations produites [3]. Pendant les mois de juillet et août 2008, il a été demandé à chaque expert de se prononcer personnellement sur chacune de celles-ci en utilisant un fichier de cotation permettant un vote personnel (entre 0 et 9). Après un premier tour de cotation, les affirmations qui ne faisaient pas l'objet d'un accord ont été revues par le groupe de pilotage, puis éventuellement reformulées. Ces affirmations reformulées ont fait l'objet d'un second tour de cotation. Lorsque la médiane des cotations est supérieure ou égale à 7, il est considéré qu'il y a **accord** des experts, entre 4 et 6, il y a indécision et, pour des valeurs inférieures, il y a désaccord. L'accord est dit **fort** si la dispersion des cotations est peu importante (aucune cotation inférieure à 7),

faible dans le cas contraire. Les affirmations qui ont été cotées en **accord faible** sont reproduites en **italique**.

Pour donner plus de lisibilité au travail, ces affirmations ont été regroupées par thèmes pour constituer des recommandations. Au total, les 154 affirmations initiales ont permis de constituer 76 recommandations. En fonction des données de la littérature et leurs conséquences pratiques, la force de ces recommandations a été classée en quatre niveaux :

- **G1+ : il faut... ;**
- **G2+ : il est possible de faire ;**
- **G2− : il est possible de ne pas faire ;**
- **G1− : il ne faut pas faire.**

Ce classement a été validé par les experts.

Au total, les 154 affirmations initiales ont fait l'objet d'un accord, fort dans 139 cas et faible dans 15 cas, et il n'est pas resté de cas d'indécision après les deux tours de cotation. Quarante-huit recommandations ont été classées G1+, 18 G2+, 10 G1−, et aucune n'a été classée G2−.

Pour faciliter une lecture aisée, ces recommandations ont été ensuite regroupées en 7 paragraphes :

- définitions ;
- information et formation ;
- prévention et prédiction ;
- modalités de prise en charge ;
- gestion des complications ;
- anesthésie et prééclampsie ;
- après la prééclampsie.

Au total, ce travail se voudrait être utile à la prise en charge des patientes en associant des données précisées et actualisées à des recommandations professionnelles immédiatement applicables.

Conclusion

La prééclampsie est une affection particulièrement intéressante pour le clinicien pour plusieurs raisons :

- elle touche des femmes jeunes avec devant elles une longue espérance de vie ;
- elle impose une prise en charge conjointe de la mère et de son enfant alors que les impératifs de l'une et de l'autre peuvent être parfois divergents ;
- elle nécessite une intervention concertée de nombreux spécialistes tant médicaux que paramédicaux, aussi bien en hospitalisation qu'en pratique de ville ;
- elle nécessite souvent une prise de décisions rapide ;
- elle survient dans un contexte clinique (la naissance) où la morbidité et la mortalité sont très mal acceptées par les proches.

Toutes ces raisons ont conduit un groupe de professionnels, choisis par leurs sociétés savantes respectives, à réaliser cet ouvrage qui se veut une actualisation des connaissances disponibles à l'heure d'aujourd'hui. Les auteurs sont parfaitement conscients du fait que, rapidement, certaines notions développées dans ce travail seront remises en question. Néanmoins, ce travail vise à donner aux professionnels les pistes pour une prise en charge adaptée à leurs moyens et à leurs habitudes. Pour que ce travail ne soit pas inutile, il semble nécessaire :

- d'envisager de construire des outils d'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) (audit, chemin clinique, etc.) à partir des informations ainsi collectées ;

- de recueillir l'avis des professionnels concernés sur ce qu'apporte ce travail ;
- d'envisager, comme ceci vient d'être effectué, une réactualisation dans quelques années des connaissances dans ce domaine.

Références

1. Atkins D, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Henry D, Hill S, et al. ; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations I : critical appraisal of existing approaches The GRADE Working Group. BMC Health Serv Res 2004 ; 4 : 38.
2. Atkins D, Briss PA, Eccles M, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, et al. ; GRADE Working Group. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II : pilot study of a new system. BMC Health Serv Res 2005 ; 5 : 25.
3. Sfar-SRLF. Adaptation de la méthode GRADE pour l'élaboration des recommandations au cours des conférences de consensus communes en réanimation [CCR] et des recommandations formalisées d'experts [RFE]. www.sfar2009.com

Annexe 1
Liste des membres du comité de pilotage, des experts et des relecteurs.

Pilotage		**Relecteurs**	
M. Collet	SFMP	F. Bonnet	SFAR
D. Luton	CNGOF	F. Mercier	
T. Pottecher	SFAR	M.-P. Bonnet	
V. Zupan-Simunek	SFN	A. Le Gouez	
		M. Bruyere	
Experts		S. Roger-Christoph	
Définitions et conséquences des HTA de la grossesse	N. Berkane	D. Edouard	
Épidémiologie	F. Goffinet	J.-P. Bellefleur	
Physiopathologie de la prééclampsie	V. Tsatsaris	D. Benhamou	
Comment prédire la prééclampsie ?	F. Bretelle	A. Launoy	
Placenta de la prééclampsie : lésions anatomiques et corrélations anatomocliniques	P. Marcorelles		
Prévention de la prééclampsie	P. Deruelle		
Médicaments utilisés dans la prise en charge de la prééclampsie – Pharmacologie et risques fœtaux	R. Serreau	S. Marret	SFN
Prise en charge de la prééclampsie dans un réseau de périnatalité	N. Wimer, B. Branger	T. Debillon	
Principes généraux de la prise en charge hospitalière de la prééclampsie	P. Diemunsch, B. Langer	O. Baud	
Critères d'arrêt de la grossesse en cas de prééclampsie	B. Haddad	V. Pierrat	
Prise en charge pré- et interhospitalière des formes graves de prééclampsie	F. Trabold		
Éclampsie	O. Collange, T. Pottecher	G. Dauptin	CNGOF
Rein et prééclampsie	B. Moulin	S. Braig	
Manifestations hémodynamiques et respiratoires de la prééclampsie	J.-F. Brichant	O. Multon	
Foie et prééclampsie	G. Ducarme, J. Bernuau, D. Luton	F. Perrotin	
Hématome rétroplacentaire	C. Bohec		
Hémostase et prééclampsie	A.-S. Ducloy-Bouthors	A. Serry	CIANE

Pronostic des nouveau-nés de mère prééclamptique	V. Zupan-Simunek		
Anesthésie et prééclampsie	A. G. M. Aya	F. Schlemmer	
Devenir à court terme des patientes ayant développé une prééclampsie sévère	M. Dreyfus		
Pronostic obstétrical, rénal et vasculaire à long terme dans les suites de la prééclampsie	O. Pourrat, F. Pierre	**Secrétariat**	
Aspects médicolégaux de la prise en charge de la prééclampsie	F. Pierre	G. Arenz	

Annexe 2
Coordonnées des experts.

Prénom NOM	Spécialité	Service	Hôpital	Ville
Nadia BERKANE	1	Service de gynécologie-obstétrique	Hôpital Tenon, AP-HP	75020 Paris
François GOFFINET	1	Maternité Port-Royal	Hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP	75014 Paris
Vassilis TSATSARIS	1	Maternité Port-Royal	Hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP	75014 Paris
Florence BRETELLE	1	Service de gynécologie-obstétrique	Hôpital Nord	13915 Marseille
Pascale MARCORELLES	6	Service d'anatomie et cytologie pathologique	Hôpital Morvan	29609 Brest
Philippe DERUELLE	1	Pôle d'obstétrique	Hôpital Jeanne-de-Flandre	59037 Lille
Raphaël SERREAU	3	Service de pharmacologie	Hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP	75014 Paris
Norbert WINER	1	Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire		44000 Nantes
Pierre DIEMUNSCH	2	Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale	Hôpital de Hautepierre	67098 Strasbourg
Bruno LANGER	1	Département de gynécologie-obstétrique	Hôpital de Hautepierre	67098 Strasbourg
Bassam HADDAD	1	Service de gynécologie-obstétrique	CHI Créteil	94000 Créteil

Prénom NOM	Spécialité	Service	Hôpital	Ville
Fabien TRABOLD	2	Département d'anesthésie-réanimation	CHU de Bicêtre	94275 Le Kremlin-Bicêtre
Olivier COLLANGE	2	Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale	Hôpital de Hautepierre	67098 Strasbourg
Thierry POTTECHER	2	Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale	Hôpital de Hautepierre	67098 Strasbourg
Bruno MOULIN	4	Service de néphrologie	Hôpital Civil	67091 Strasbourg
Jean-François BRICHANT	2	Département d'anesthésie-réanimation	CHU de Liège	B-4000 Liège 1
Guillaume DUCARME	1	Service de gynécologie obstétrique	Hôpital Beaujon, AP-HP	92110 Clichy
Jacques BERNUAU	8	Service d'hépatologie	Hôpital Beaujon, AP-HP	92110 Clichy
Dominique LUTON	8	Service d'hépatologie	Hôpital Beaujon, AP-HP	92110 Clichy
Caroline BOHEC	1	Service de gynécologie-obstétrique	CHU de la Cavale-Blanche	29609 Brest
Anne-Sophie DUCLOY-BOUTHORS	2	Clinique d'anesthésie-réanimation	Hôpital Jeanne-de-Flandre	59037 Lille
Véronique ZUPAN-SIMUNEK	5	Service de néonatologie	Hôpital Antoine-Béclère, AP-HP	92141 Clamart
Antoine G.M. AYA	2	Département anesthésie-douleur	GHU Caremeau	30029 Nîmes
Michel DREYFUS	1	Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction	CHU de Caen	14033 Caen
Olivier POURRAT	7	Service de réanimation médicale	CHU de Poitiers	86021 Poitiers
Fabrice PIERRE	1	Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction	CHU de Poitiers	86021 Poitiers

code	Spécialité
1	Gynécologie-obstétrique
2	Anesthésie-réanimation
3	Pharmacologie
4	Néphrologie
5	Néonatologie
6	Anatomopathologie
7	Médecine interne
8	Hépatologie

Chapitre 1

Définitions et conséquences des hypertensions artérielles de la grossesse

N. Berkane

Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Mots-clés : Prééclampsie ; Grossesse ; Hypertension gravidique ; HELLP syndrome ; Définition de la prééclampsie ; Hypertension artérielle gravidique

Keywords: Preeclampsia; Pregnancy; Gestational hypertension; HELLP syndrom; Definition of preeclampsia; Hypertensive disorders in pregnancy

Résumé

Les pathologies hypertensives au cours de la grossesse souffrent d'un problème de définition.
En l'absence de consensus, on peut proposer les définitions suivantes.
– HTA gravidique : PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD 90 mmHg, survenant après 20 SA et disparaissant avant le 42e j post-partum.
– Prééclampsie définie par l'association HTA et protéinurie (> 0,3 g/24 h), là aussi après 20 SA et disparaissant avant la 6e semaine du post-partum. Cependant, un tableau d'HTA gravidique qui serait associé à certaines anomalies cliniques (hyperréflexivité, barre épigastrique, etc.) et/ou biologiques (transaminases élevées, thrombopénie, hyperuricémie, hémolyse), et/ou à un RCIU, doit être considéré comme une prééclampsie potentielle.
– HELLP syndrome : il associe une hémolyse, des transaminases et LDH élevées, et une thrombopénie. Toutefois, il existe des HELLP syndromes sans hémolyse.
– L'éclampsie correspond à la survenue d'une crise convulsive tonicoclonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse.
La morbidité et la mortalité maternofœtales liées aux pathologies hypertensives sont difficiles à évaluer compte tenu de l'absence de registre et de nombreux biais (terme et poids de naissance, population sans ou avec facteur de risque, pays développé ou en voie de développement, etc.) expliquant des données contradictoires avec des risques maternels relatifs, allant du simple au double, et des risques fœtaux très variables d'une étude à l'autre.

Abstract

Gestational hypertension
Hypertensive pathologies during pregnancy lack definition. Meanwhile, we can offer the following definitions :

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

– Gestational hypertension (GHT) : Systolic HT ≥140 mmHg and/or diastolic blood pressure ≥90 mmHg. Which occur beyond the 20th week of amenorrhea and fading before the 42nd day postpartum.
– Preeclampsia : Systemic HT associated with a proteinuria (>0,3 g/24 h) also arising beyond the 20th week of amenorrhea and resolving by the 6th week postpartum. However, in the setting of a GHT associated with a number of abnormal signs & symptoms (i.e. hyper-reflexia, epigastric pain, etc.) and/or abnormal biological values (i.e. raised transaminase levels, thrombocytopenia, hyperuricaemia, haemolysis) and/or IUGR, PE must be considered until proven otherwise.
– HELLP syndrome : Association of haemolysis, elevated liver enzymes (transaminases & LDH) and thrombocytopenia. However, HELLP syndrome can exist without haemolysis.
– Eclampsia is defined as the occurrence of tonic-clonic seizures in a setting of GHT.
Assessing the morbidity and mortality of both the mother and the foetus, in the setting of GHT, is a challenge because of the absence of registry, and because of the high amount of bias (gestational age, birth weight, presence or absence of risk factors in the studied population, belonging to a developed or a developing nation, etc.) which all account for the large discrepancies in the results to such an extent that the relative risk to the mother can vary from simple to the double, and the foetal risks are highly variable from one study to the next.

Introduction

Malgré sa grande fréquence, une grossesse sur dix, l'hypertension (HTA) au cours de la grossesse souffre d'un problème évident de définition. Plusieurs raisons peuvent être évoquées pour l'expliquer. Les pathologies sont prises en charge par des acteurs différents (obstétriciens, anesthésistes, internistes, etc.) qui ont des habitudes différentes pour évaluer l'hypertension (pressions systolique et/ou diastolique ou moyenne, albuminurie par technique quantitative ou semi quantitative, etc.). De plus, l'expression clinique et/ou biologique de ces pathologies, en particulier à leur début, peut être variable. Enfin, les étiologies communes et les liens réels qui existent entre les différents types d'HTA (prééclampsie [PE], hypertension gravidique) ajoutent encore à la confusion. La démonstration de ces difficultés et de leurs conséquences a été récemment faite à l'occasion d'une méta-analyse sur la prévention de la prééclampsie par l'aspirine [1]. En effet, les auteurs de ce travail ont dû recoder les données patient par patient afin d'homogénéiser les définitions !
Ces données chiffrées sur la prévalence et les complications de ces pathologies sont variables d'une série à l'autre. L'absence de registre réel, l'addition ou la comparaison de populations à caractéristiques différentes (parité, ethnie, poids [2], tabac, etc.) et les niveaux variables des systèmes de santé ne permettent qu'une approche partielle, approximative et probablement erronée. Pour exemple, la prévalence de la mortalité maternelle ou périnatale est franchement différente entre les pays selon le niveau du système de santé [3].

Généralités

Les différents types d'hypertension que nous allons aborder sont :
- l'hypertension artérielle de novo, dite classiquement gravidique (HTG), ou transitoire pour le NHBPEP [4], ou gestationnelle pour l'ISSHP [5], ou induite par la grossesse pour l'ACOG [6], et qui correspond à l'apparition d'une HTA isolée, c'est-à-dire sans protéinurie, après 20 semaines d'aménorrhée (SA) ;

- la prééclampsie (PE) qui dans sa définition la plus simple est l'association d'une protéinurie significative à une HTG ;
- l'hypertension artérielle chronique qui correspond à une HTA préalable à la grossesse ou diagnostiquée avant 20 SA ;
- enfin la PE surajoutée qui est la survenue d'une protéinurie chez une patiente hypertendue chronique.

Hypertension artérielle : définitions

Différentes classifications ont été proposées, certaines basées sur des valeurs seuil de la pression artérielle systolique (PAS) et/ou diastolique (PAD) ou moyenne (PAM). D'autres plus complexes font intervenir des variations des valeurs par rapport à celles du début de grossesse. Dans toutes les classifications, les critères retenus doivent être observés après 20 SA.
L'ACOG [6] retient comme critère d'HTA l'augmentation de 30 mmHg pour la PAS et/ou 15 mmHg pour la PAD chez une femme sans antécédent. Les mesures doivent être prises à deux reprises à 4 h d'intervalle en position assise. L'ISSHP [5] définit l'HTA par des valeurs de PAD > 90 mmHg à deux examens successifs, à 4 h d'intervalle, ou une fois ≥ 110 mmHg. Le NHBPEP [4] reprend la classification de l'ACOG en soulignant que, de toute façon, on peut parler d'HTA dès que la PAS est > 140 mmHg et/ou la PAD ≥ 90 mmHg. C'est très probablement cette dernière définition qu'il faut retenir en raison de sa simplicité et, de fait, c'est celle qui est la plus utilisée dans les dernières publications [1].
Il y a quelques années, plusieurs auteurs ont voulu prédire la PE par l'analyse de valeurs absolues de PAS ou PAD, ou des variations de 30 mmHg de PAS ou de 15 mmHg en début de grossesse. Des valeurs prédictives d'environ 30 % ont été retrouvées [7,8]. Ces travaux apportent finalement peu en pratique quotidienne.
On considère aussi que la période d'apparition de l'HTG s'étale de 20 SA jusqu'à la 6e semaine post-partum (42e j). Si l'HTA persiste après ce délai, le diagnostic d'hypertension artérielle chronique doit être posé.
Quelles que soient les définitions, elles comportent des impératifs techniques :
- la patiente est assise au repos ;
- la tension est mesurée au bras droit ;
- le sphygmotensiomètre est placé au même niveau que le cœur ;
- plusieurs mesures espacées dans le temps sont nécessaires ;
- la taille du brassard doit être adaptée aux dimensions (poids et tour de bras) de la patiente.

Protéinurie : définitions

La protéinurie est considérée comme positive par le NHBPEP [4] et l'ISSHP [5] lorsqu'on retrouve au moins une croix (+) à la bandelette urinaire à l'occasion de deux mesures faites au minimum à 4 h d'intervalle, ou par une positivité à deux croix (++) sur un seul échantillon d'urine, en l'absence d'infection urinaire et après sondage en cas de rupture de la poche des eaux.
De nombreux faux positifs sont retrouvés avec ces techniques [9]. La mesure pondérale sur 24 h est l'examen le plus fiable. La valeur seuil de positivité est variable selon les auteurs : 0,3 g/24 h pour la plupart, mais on retrouve aussi 0,3 g/l ou 0,5 g/24 h ou 0,5 g/l [10] !
Une protéinurie est considérée comme sévère si elle est supérieure à 3,5 g/j, ceci correspondant à trois croix (+++).

Le problème rencontré par les cliniciens est celui d'une réponse rapide avant 24 h. Le ratio protéinurie/créatininurie commence à se développer. Ce résultat est d'autant plus corrélé à la protéinurie des 24 h qu'il est > 0,2 mg/ml [11]. En revanche, cet examen comporte un risque élevé de faux négatifs et ne peut pas, à ce jour, remplacer la protéinurie des 24 h [11].

Prééclampsie : définitions

Prééclampsie : données générales

Les définitions les plus classiques sont la survenue d'une HTA de novo associée à une protéinurie pour l'ISSHP [5], ou une HTA associée à une protéinurie et/ou des œdèmes pour le NHBPEP [4] et l'ACOG [6].
Pour Redman et Jefferies [10], la PE est uniquement définie sur des valeurs de PA :

- une PAD ≥ 90 mmHg ;
- une PAD < 90 mmHg mais ayant augmenté de 25 mmHg après 20 SA.

La comparaison des classifications de l'ISSHP et de Redman et Jefferies montre une divergence sur des patientes étiquetées HTG par l'ISSHP et PE selon les critères de Redman et Jefferies [12]. Cette dernière classification a ouvert la porte à une entité représentée par des PE sans protéinurie [10]. En effet, en pratique, la gravité de certains cas, dits HTG par rapport à certaines PE finalement tout à fait modérées, était étonnante. Cela pourrait être lié à des problèmes de définition mais aussi au fait qu'il existerait peut-être plusieurs types (causes) de PE avec des formes sévères souvent précoces et des formes plus tardives et modérées ?

Prééclampsie sévère : définitions

Là encore, plusieurs définitions existent (tableau 1). Tout d'abord, celle plus ancienne de l'ISSHP qui définit le caractère sévère de la PE [5] :

- si la PAS est ≥ 170 mmHg ou la PAD ≥ 110 mmHg ;
- ou s'il existe une atteinte organique maternelle qui peut être hématologique (hémolyse et/ou thrombopénie : plaquettes < 150 000/mm^3), rénale (créatininémie > 100 µmol/l ou protéinurie > 3000 mg/j [ou > ++]), hépatique (ASAT > 40 UI/l et/ou douleur sévère de la région épigastrique ou de l'hypochondre droit), neurologique (scotomes, céphalées, hyperréflexivité), ou une hyperuricémie.

Pour le NHBPEP [4], les signes de gravité sont une HTA sévère (PAS ≥ 160 mmHg ou PAD ≥ 110 mmHg ou protéinurie ≥ 2 g/l [++ ou +++], créatininémie > 1,2 mg/dl) ou une thrombopénie < 100 000/mm^3, une anémie hémolytique ou une augmentation des transaminases ou des signes neurologiques, visuels, une barre épigastrique, une éclampsie ou un œdème aigu du poumon.
Des mises au point plus récentes [13–15] regroupent sous le vocable « PE sévère » l'association d'une HTA sévère (PAS > 160 mmHg et/ou PAD > 110 mmHg) et d'une protéinurie, l'association d'une HTA modérée à une oligurie (< 500 ml/j), à une protéinurie sévère (> 3,5 g/j ou +++), à un HELLP syndrome, à des troubles neurologiques, à une éclampsie ou encore à une atteinte fœtale (retard de croissance intra-utérin [RCIU], oligoamnios).

Prééclampsie surajoutée : définitions

Elle correspond à l'apparition d'une protéinurie significative chez une patiente hypertendue en antéconceptionnel ou avant 20 SA, et dont les chiffres tensionnels s'élèvent (d'au moins 30 mmHg pour la PAS, 15 mmHg pour la PAD ou 20 mmHg pour la PAM) [4].

Tableau 1.
Critères maternels d'inclusion et d'exclusion d'une prééclampsie sévère.

			Critères d'inclusion			Critères d'exclusion		
Auteur, année	**SA**	*n*	**HTA (mmHg)**	**Protéinurie**	**Autres**	**Critères maternels**	**Critères obstétricaux**	**Critères fœtaux**
Odendaal, 1990	26–34	18	> 180/120 > 140/90 + signes cliniques	≥ 2+				EPF < 650 g EPF > 1500 g
Sibai, 1994	28–32	46	> 160/110	≥ 500 mg/24 h		Pathologie rénale, diabète insulinodépendant, connectivite, plaquettes < 100 000/mm^3	Métrorragie, rupture des membranes, grossesse multiple, travail prématuré	EPF < 5e percentile, testing fœtal anormal
Chua, 1992	24–34	42	≥ 140/90	≥ 5 g/24 h		Pathologie sous-jacente, HTA chronique		
Olah, 1993	24–32	28	≥ 170/110	≥ 1+		Pathologie rénale, HTA essentielle		
Visser, 1995	26–31	229	Diast ≥ 110	≥ 0,3 g/l sur 24 h ou ≥ 90 et signes de HELLP ou éclampsie		Pathologie connue de type vasculaire, rénale, hépatique ou hématologique		
Hall, 2000	26–34	340	Diast ≥ 110–120					
Chammas, 2000	24–33	47	> 160/110	≥ 5 g/24 h			Grossesse multiple	

(Suite)

Tableau 1
Critères maternels d'inclusion et d'exclusion d'une prééclampsie sévère.—suite

			Critères d'inclusion			Critères d'exclusion		
Auteur, année	**SA**	***n***	**HTA (mmHg)**	**Protéinurie**	**Autres**	**Critères maternels**	**Critères obstétricaux**	**Critères fœtaux**
Vigil-DeGarcia, 2003	24–34	129	≥ 160/110		Œdème pulmonaire ou cérébral, IRA, RCIU, etc.			
Haddad, 2004	24–34	239				Éclampsie, HELLP, HTA sévère, HRP, IA < 2 cm, ***reverse flow***, etc.		
Oettle, 2004	24–34	131	Diast ≥ 110–120	1+ ou ≥ 300 mg/24 h				
Shear, 2005	24–34	155	> 160/110	> 3 g/24 h		Éclampsie, plaquettes < 100 000/mm^3, transaminases élevées, créatinine ≥ 90 mg/dl, œdème pulmonaire, CIVD, HTA incontrôlable, HRP		RCF anormal
Ganzevoort, 2006	24–34	216	≥ 110	≥ 0,3 g/24 h	HELLP, RCIU, éclampsie			RCF anormal

EPF : estimation de poids fœtal.

Par facilité, la pratique quotidienne laisse de côté les degrés d'élévation demandés par cette classification. On pourrait rajouter aussi que les HTA qui persistent après la 6e semaine du post-partum (42e j) sont à considérer comme chroniques.

HELLP syndrome : définition

Ce syndrome a été initialement défini par Weinstein comme l'association de signes biologiques marqueurs de morbidité importante [16]. Il associe une hémolyse, des enzymes hépatiques élevés et une thrombopénie. Il peut exister des formes partielles sans hémolyse, il est dit alors « HELLP sans H ».

Éclampsie : définitions

Il s'agit de crises convulsives tonicocloniques survenant dans un contexte de PE classique [4], mais aussi de convulsions se déclarant dans la même période que deux des critères suivants : HTA, protéinurie, thrombopénie ou élévation des transaminases [17]. Cependant, on peut rencontrer des éclampsies sans véritable HTA associée. Toute autre cause neurologique (hématome, anomalie métabolique, comitialité préalable ignorée, etc.) doit bien entendu être éliminée.

Avenir de l'ensemble des définitions

Ces définitions ont des difficultés à prendre en compte l'ensemble des cas de PE. En effet, cette pathologie générale, conséquence d'une ischémie de l'unité fœtoplacentaire, est polymorphe avec une atteinte parfois prédominante sur l'un ou l'autre des organes maternels. De plus, certains cas frontières ne sont pas résolus par ces définitions (tableau 1). En effet, il peut parfois être très difficile de faire la différence entre une PE et l'aggravation d'une néphropathie préexistante, ou entre une PE et certaines poussées lupiques, par exemple. De même, certains diagnostics différentiels tels que le syndrome hémolytique et urémique ou la stéatose gravidique aiguë peuvent présenter des tableaux initiaux proches alors qu'il s'agit de pathologies tout à fait différentes tant par leurs étiologies que par les traitements.
L'avenir est à la recherche de marqueurs biologiques spécifiques.
Récemment, des avancées physiopathologiques importantes ont eu lieu par la mise en évidence du rôle crucial de la forme soluble du récepteur de type 1 du VEGF (sFlt-1) [18]. L'apport du dosage de cette molécule va peut-être bouleverser prochainement l'ensemble des définitions. En effet, cet excellent marqueur de la PE, et peut-être du RCIU vasculaire, a la particularité d'être élevé 6 à 11 semaines avant les signes cliniques et son taux est corrélé à la gravité de la PE. Comme la grande majorité des publications ont été réalisées sur sang « congelé » (sérothèque), il reste encore à valider par des études prospectives sur sang « frais » les kits de dosage et les valeurs seuil [19]. De même, une deuxième molécule a été mise en avant comme marqueur de PE. Il s'agit du récepteur soluble du TGFβ1 (sEng) [20] dont le taux est corrélé à celui du sFlt-1 et qui serait plus particulièrement associé à la survenue d'un HELLP syndrome.

Complications maternelles et fœtales des pathologies hypertensives de la grossesse

Il est très illusoire de déterminer la prévalence exacte des complications vu la rareté de certaines (éclampsie, morts maternelles), et la différence de risque en fonction des ethnies et de la qualité du service de santé.

Mortalité et morbidité maternelles

Les pathologies hypertensives sont reconnues comme étant parmi les premières causes de morbidité et mortalité maternofœtales partout dans le monde [21–23]. Néanmoins, en ce qui concerne la mortalité maternelle, il faut d'emblée souligner que les complications en rapport avec la grossesse, quelle qu'en soit la cause, ont une mortalité disproportionnée dans les pays en voie de développement puisque 98 % des morts maternelles y sont observées [3]. La majorité des pays, dont la France, ne possèdent pas de registre détaillé exhaustif et sous-estiment probablement leur taux de mortalité [22]. Des auteurs nord-américains ont analysé une série de 4024 décès maternels, de 1979 à 1992, en rapport avec la grossesse et survenus après 20 SA. Dans ce travail, la mortalité maternelle en rapport avec une PE s'élève à $1{,}5 \cdot 10^{-5}$ naissances (790/4024). Le risque est augmenté avec l'âge maternel [24]. Le plus haut risque est observé dans la tranche d'âge 20–28 SA avec naissances vivantes [24]. Cette dernière remarque doit ouvrir le débat de l'interruption de grossesse dans les formes sévères et précoces [25]. Cette série souligne aussi une mortalité plus élevée si la grossesse est mal suivie ou si la patiente est noire (afro-américaine), donnant probablement un rôle à des facteurs indépendants de la pathologie (système de santé et/ou niveau socioéconomique). Une étude indienne souligne les trois grandes causes de décès en cas de pathologie hypertensive au cours de la grossesse [23] : le HELLP syndrome avec ou sans « H », l'œdème aigu du poumon et l'éclampsie dont l'incidence varie là encore de manière importante, allant selon les séries de 0,11 [26] à 2 % environ si la patiente a déjà un antécédent d'éclampsie [27].

Mortalité et morbidité fœtale et néonatale

En ce qui concerne les complications néonatales, la PE, l'HRP et les RCIU font partie des causes principales de prématurité. Cependant, il faut souligner d'emblée les différences connues pour ces taux selon le niveau de développement des pays, à tel point que certains expriment leurs résultats en « pour 1000 » et d'autres en « pour 100 ». De même, on se doit de mettre en avant que le terme [25] et les conditions de naissance (*inborn*/*outborn*, maturation pulmonaire fœtale par corticoïdes réalisée ou pas, sexe fœtal, etc.) sont autant d'éléments fondamentaux intervenant sur le pronostic vital et la présence de séquelles chez le prématuré. Ceci n'est généralement pas détaillé dans les séries publiées sauf terme extrême (< 24/25 SA) [25]. Aussi les taux de décès ou de complications sont-ils peut-être erronés. Enfin, comme le soulignait un article récent [28], plus que la pathologie hypertensive même c'est la présence ou non d'un RCIU qui est un fort marqueur de pronostic fœtal. Les chiffres ne peuvent être sérieusement interprétés sans toutes ces données.
Les chiffres retrouvés dans la littérature rapportent une mortalité périnatale plus élevée que chez les patientes normotensives [28], de 10.10^{-3} naissances à 168.10^{-3} selon les séries, avec les valeurs les plus élevées dans les pays en voie de développement et/ou dans les formes les plus sévères de PE [28–31]. Une étude s'intéressant spécifiquement au pronostic néonatal des grossesses compliquées d'HTG ou de PE avec accouchement entre 35 et 37 SA note que le taux d'admission en réanimation (33,3 vs 13,1 %) est plus élevé comparé à celui des grossesses normotendues [32]. De même, on retrouve plus de RCIU (19 vs 9,76 %). L'explication du taux élevé de RCIU paraît évidente au vu de la physiopathologie [33–35].

Au total

Les pathologies hypertensives au cours de la grossesse souffrent d'un problème de définition que résoudra peut-être prochainement une approche biologique avec mesure

des facteurs angiogéniques. Des registres détaillés sont nécessaires, pays par pays, pour évaluer au mieux les taux de complications et les progrès effectués dans la prise en charge.

Références

Base de données : Medline
Période d'interrogation : sans limites

1 Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia : a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007 ; 369 : 1791–8.
2 Abenhaim HA, Kinch RA, Morin L, Benjamin A, Usher R. Effect of prepregnancy body mass index categories on obstetrical and neonatal outcomes. Arch Gynecol Obstet 2007 ; 275 : 39–43.
3 United NPF. Maternal mortality update 2002-a focus on emergency obstetric care. New York : UNFPA ; 2003.
4 National High Blood Pressure Education Program Working Group. Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 1691–712.
5 Davey DA, MacGillivray I. The classification and definition of the hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 892–8.
6 ACOG technical bulletin. Hypertension in pregnancy. Number 219 – January 1996 (replaces no. 91, February 1986). Committee on Technical Bulletins of the American College of Obstetricians and Gynecologists. Int J Gynaecol Obstet 1996 ; 53 : 175–83.
7 Moutquin JM, Rainville C, Giroux L, Raynauld P, Amyot G, Bilodeau R, et al. A prospective study of blood pressure in pregnancy : prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 191–6.
8 Villar MA, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial blood pressure in second trimester and threshold increase in systolic or diastolic blood pressure during third trimester. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 419–23.
9 Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1995 ; 35 : 366–9.
10 Redman CW, Jefferies M. Revised definition of pre-eclampsia. Lancet 1988 ; 1 : 809–12.
11 Zadehmodarres S, Razzaghi MR, Habibi G, Najmi Z, Jam H, Mosaffa N, et al. Random urine protein to creatinine ratio as a diagnostic method of significant proteinuria in pre-eclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2006 ; 46 : 501–4.
12 Perry IJ, Beevers DG. The definition of pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 587–91.
13 Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet syndrome, and postpartum acute renal failure : different clinical syndromes or just different names? Curr Opin Nephrol Hypertens 1994 ; 3 : 436–45.
14 Repke JT. Hypertensive disorders of pregnancy. Differentiating preeclampsia from active systemic lupus erythematosus. J Reprod Med 1998 ; 43 : 350–4.
15 Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005 ; 365 : 785–99.
16 Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 142 : 159–67.
17 Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994 ; 309 : 1395–400.
18 Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003 ; 111 : 649–58.
19 Berkane N, Lefevre G, Hertig A. Angiogenic factors in preeclampsia : so complex, so simple? Nephrol Dial Transplant 2007 ; 22 : 2753–6.
20 Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs BP, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 2006 ; 355 : 992–1005.
21 Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity : case-control study. BMJ 2001 ; 322 : 1089–93; discussion 1093–4.
22 Zhang WH, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Macfarlane A. Incidence of severe pre-eclampsia, postpartum haemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population-based study : the MOMS-B survey. Bjog 2005 ; 112 : 89–96.
23 Chhabra S, Kakani A. Maternal mortality due to eclamptic and non-eclamptic hypertensive disorders : a challenge. J Obstet Gynaecol 2007 ; 27 : 25–9.
24 MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 533–8.
25 Gaugler-Senden IP, Huijssoon AG, Visser W, Steegers EA, de Groot CJ. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks' gestation. Audit in a tertiary referral center. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 128 : 216–21.

26 Subramaniam V. Seasonal variation in the incidence of preeclampsia and eclampsia in tropical climatic conditions. BMC Womens Health 2007 ; 7 : 18.
27 Sibai B. Diagnosis, prevention and magement of preeclampsia. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 402–10.
28 Xiong X, Buekens P, Pridjian G, Fraser WD. Pregnancy-induced hypertension and perinatal mortality. J Reprod Med 2007 ; 52 : 402–6.
29 Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Sozen I, Ceylan Y. Perinatal outcomes of twin pregnancies discordant for major fetal anomalies. Fetal Diagn Ther 2005 ; 20 : 244–8.
30 Sobande AA, Eskandar M, Bahar A, Abusham A. Severe pre-eclampsia and eclampsia in Abha, the south west region of Saudi Arabia. J Obstet Gynaecol 2007 ; 27 : 150–4.
31 Anastasiadis P, Tsikouras P, Galazios G, Liberis V, Grapsas X, Koutlaki N, et al. Hypertensive disorders in pregnancy : risk factors and epidemiologic analysis. Clin Exp Obstet Gynecol 2007 ; 34 : 154–8.
32 Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 406 e1–7.
33 Jacquemyn Y, Osmanovic F, Martens G. Preeclampsia and birthweight by gestational age in singleton pregnancies in Flanders, Belgium : a prospective study. Clin Exp Obstet Gynecol 2006 ; 33 : 96–8.
34 Chen XK, Wen SW, Smith GN, Yang Q, Walker MC. Pregnancy-induced hypertension and infant mortality in triplets. Int J Gynaecol Obstet 2007 ; 98 : 10–4.
35 Yu CK, Papageorghiou AT, Parra M, Palma Dias R, Nicolaides KH. Randomized controlled trial using low-dose aspirin in the prevention of pre-eclampsia in women with abnormal uterine artery Doppler at 23 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2003 ; 22 : 233–9.

Chapitre 2

Épidémiologie

F. Goffinet

Maternité Port-Royal, université Paris-Descartes, hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

Mots-clés : Prééclampsie ; Hypertension artérielle et grossesse ; Épidémiologie ; Facteurs de risque ; Indice de masse corporelle ; Diabète ; Tabac ; Hypercholestérolémie ; Groupes ethniques

Keywords: Preeclampsia; Hypertensive disorder of pregnancy; Epidemiology; Risk factors; Body mass index; Diabetes; Smoking; Hypercholesterolemia; Ethnic groups

Résumé

En France, l'incidence de la prééclampsie (PE) est estimée entre 1 et 3 % pour les nullipares et entre 0,5 et 1,5 % pour les multipares. Les facteurs liés à la survenue d'une PE sont de différents types. Des études familiales sont en faveur d'un mécanisme génétique, même si les associations entre la PE et certains gènes, haplotypes et polymorphismes sont en cours d'évaluation. L'hypothèse d'un mécanisme immunologique est étayée par plusieurs arguments ; ainsi la nulliparité, le changement de partenaire, l'effet protecteur de l'exposition au sperme avant la grossesse et une insémination avec donneur sont des situations significativement liées à la survenue d'une PE. Certains facteurs dits physiologiques sont également liés à la survenue de cette maladie : il s'agit de l'origine africaine de la mère, de l'augmentation de l'âge maternel ou encore de la naissance prématurée de la mère, sans que des explications physiopathologiques claires aient été avancées. Certaines situations gravidiques sont liées à la survenue d'une PE : les grossesses multiples, la présence d'une anomalie congénitale chez le fœtus ou encore une infection urinaire. De la même manière, certaines pathologies préexistantes à la grossesse sont associées à la PE : l'HTA chronique, les maladies rénales, une obésité, un diabète. Plusieurs études épidémiologiques bien menées confirment que le tabac est associé à une diminution de 20 à 50 % du risque de PE, même si paradoxalement il est associé à la survenue d'autres types de complications vasculaires gravidiques comme l'hématome rétroplacentaire ou le RCIU. Les conditions de vie et le stress, en particulier au travail, sont également associés à la survenue d'une PE.

Tous ces facteurs de risques identifiés sont loin d'expliquer l'ensemble des PE et ne permettent pas de prédire de manière pertinente cette pathologie (c'est-à-dire avec peu de faux négatifs et de faux positifs).

Abstract

Epidemiology

In France, the incidence of PE is estimated to range between 1 and 3% in the nuliparous and between 0.5 and 1.5% in the multiparous women. Factors associated with the development of PE are of various types. Studies conducted on families affected by PE suggest the existence of a genetic component to the disease, even though the association between PE and certain genes, allotypes and polymorphisms are still under scrutiny. The hypotheses suggesting an immunological mechanism is supported by several arguments. Indeed, being nuliparous, changing partner, insemination with donor semen are factors associated with the development of PE whereas pre-exposition to the father's sperm bears protection.

Some factors qualified as physiological are also associated with the occurrence of PE although no clear pathophysiological explanation can be put forward. These are being a mother of African descent, an increase in the mothers' age or herself being born prematurely.

Some gestational incidents are also associated with the occurrence of PE : multiparity, a congenital defect affecting the foetus, UTI.

Similarly, some pre-existing conditions of the mother are associated with PE, i.e. chronic hypertension, kidney disease, obesity and diabetes mellitus.

Several well designed epidemiological studies confirm that tobacco consumption is itself associated with a 20 to 50% reduction in the development of PE, although being itself associated with an increase in other vascular gestational complications such as retroplacental haemorrhage and IUGR.

Living conditions and stress, especially at work are also associated with the occurrence of PE.

All these identified risk factors by far do not account for all the reported cases of PE and do not bear sufficient positive or negative predictive value.

Introduction

En raison de la variabilité existant dans les publications quant à la définition et la classification « des » hypertensions artérielles (HTA) au cours de la grossesse, il est parfois difficile d'interpréter les chiffres rapportés, que ce soit l'incidence ou les facteurs de risque de l'HTA. Les comparaisons entre études et entre pays seront encore plus difficilement interprétables. La plupart des chiffres disponibles sont issus d'études réalisées dans les pays anglo-saxons, et il faudra en tenir compte dans la généralisation des résultats pour notre pratique. Enfin, de nombreuses études épidémiologiques englobent dans les hypertensions artérielles gravidiques (HTG) la prééclampsie (PE) et l'HTG « pure » (c'est-à-dire sans protéinurie).

Incidence de la prééclampsie

L'étude descriptive idéale permettant d'estimer l'incidence réelle de la PE dans une population n'existe pas ; en effet, il faudrait disposer d'une enquête réalisée sur l'ensemble d'un pays ou d'une région avec recherche de la PE pour toutes les femmes enceintes.

Les chiffres rapportés concernant l'incidence de la PE sont très variables, le plus souvent provenant de pays anglo-saxons, allant de 3 à 7 % chez les nullipares et 1 à 3 % chez les multipares [1]. Ils sont issus en général de grands essais réalisés en population générale dans le cadre de la prévention de la PE par l'aspirine. En France, dans l'étude

multicentrique sur la prévention de la PE sur plus de 3133 patientes à bas risque réalisée dans 17 centres (les multipares avec antécédents étaient exclues mais les nullipares constituaient environ 50 % de la population), l'incidence de la PE était de 1,0 % (1,5 % chez les nullipares et 0,7 % chez les multipares) [2]. Dans l'étude Erasme réalisée dans le Nord-Pas de Calais en population générale sur 3294 nullipares, la fréquence de la PE était de 1,6 % [3]. Dans une autre étude multicentrique française réalisée dans cinq centres en population générale (population tout-venant), l'incidence de la PE était de 0,6 % (70 % de multipares) [4]. Ainsi il semble, sur un certain nombre de données récentes, que l'incidence de la PE soit plus faible en France que dans certains pays développés, en particulier les États-Unis d'où est issue la majorité des études. On peut schématiquement estimer l'incidence de la PE entre 1 et 3 % pour les nullipares et entre 0,5 et 1,5 % pour les multipares. Ces chiffres sont bien sûr variables en fonction de la population d'étude et de ses facteurs de risque, ainsi que du recrutement.

L'incidence de la PE semble augmenter avec l'âge gestationnel et un certain nombre de cas surviennent ou sont découverts après l'accouchement. Le risque de développer une PE en cas d'HTG serait compris entre 15 et 25 % et serait d'autant plus important que l'HTA est survenue précocement dans la grossesse [5]. Avec une HTA qui surviendrait après 36 SA, ce risque ne serait plus que de 10 %.

La fréquence des autres pathologies vasculaires, associées ou non à la PE, est aussi très diversement rapportée. La fréquence de l'éclampsie serait en diminution depuis 20 ans avec un taux aux environs de $0{,}5 \cdot 10^{-3}$ accouchements aux États-Unis [6]. Une étude plus récente réalisée en Finlande retrouve un taux de $2{,}4 \cdot 10^{-4}$ accouchements [7]. Très schématiquement, et là encore avec de grandes variations selon les études, l'HTG surviendrait dans 10 % des grossesses, l'hématome rétroplacentaire (HRP) dans 3 à $10 \cdot 10^{-3}$ accouchements, l'éclampsie interviendrait dans 1 à 5 % des PE, le HELLP syndrome dans 10 à 15 % des PE. Ces chiffres sont donnés à titre indicatif et le niveau de preuve de leur précision est faible compte tenu de populations étudiées souvent très sélectionnées.

Facteurs de risque

Facteurs de risque familiaux : facteurs génétiques

Depuis de nombreuses années on sait qu'il existe un risque augmenté de PE en cas d'antécédent familial. Le tableau 1 rapporte les résultats d'études publiées avant 1997 et qui ont été reprises par Zhang et al. [1]. Ainsi, le risque de PE est multiplié par un facteur de 2 à 5 chez les filles, petites-filles, sœurs et mères par rapport au groupe témoin. Cependant il est possible qu'une partie de ces cas étiquetés PE soient expliqués par une

Tableau 1.
Fréquence de l'HTA pendant la grossesse parmi les femmes de la famille où existe un cas index (PE) (d'après [1]).

Pays	% PE dans le groupe témoin	Fille	Petite-fille	Mère	Sœur
Écosse	5,6				13,8
Écosse	5,3			22,9	18,2
Écosse	3,5			15,9	
Islande	2,8	19,2	16,6		11,3

HTA chronique essentielle non diagnostiquée qui comporte une composante génétique forte bien connue. Les études les plus récentes viennent confirmer les premiers résultats avec toutefois des différences quant au niveau de risque. Une étude réalisée en Australie montre schématiquement qu'un antécédent familial de PE multiplie le risque par 3, et par 4 le risque de PE sévère [8]. Une grande étude suédoise réalisée sur plus de 22 700 sœurs aînées et 2900 sœurs cadettes montre que le risque est comparable pour ces femmes lorsque leur mère a eu une PE (OR = 1,7) ; cependant, les auteurs concluent que même si ce risque est significatif et réel, la proportion de PE attribuables au facteur génétique est faible [9].

Une étude cas-témoin en population avec un niveau de preuve plus élevé a montré sur plus de 2600 nullipares que le risque de PE était multiplié par 2,3 (IC 95 % : 1,8–2,9) lorsque la sœur avait eu une PE ; ce risque était ajusté sur certains facteurs de risque disponibles (âge, ethnie, tabac, obésité) [10]. Enfin, une étude a même rapporté qu'un antécédent de PE dans la famille du père était associé au risque de PE chez la mère [11].

Ces études familiales sont en faveur d'un mécanisme génétique, même si les effets d'un comportement commun au sein d'une même famille pourraient participer à cette association.

Les autres arguments en faveur d'une origine génétique concernent l'étude des gènes. Ils sont en cours d'évaluation et de nombreuses études sont publiées chaque année sur le sujet. Les associations rapportées ont des niveaux de preuve faibles. Des associations entre la PE et certains gènes, haplotypes et polymorphismes ont été rapportées, associations en interaction ou non avec des facteurs environnementaux. Ces données nécessitent d'être confirmées par d'autres études plus larges et sur des échantillons plus représentatifs. Il apparaît par ailleurs probable que l'origine soit multigénétique. Par ailleurs, aucune étude prospective n'a tenté d'évaluer leur valeur diagnostique en estimant le nombre de faux positifs et de faux négatifs.

Facteurs immunologiques

L'hypothèse d'une maladaptation immunologique comme étiologie de la PE est étayée par un certain nombre d'arguments concernant la nulliparité, le changement de partenaire, l'effet protecteur de l'exposition au sperme et l'augmentation du risque de PE en cas d'insémination avec donneur.

On sait que la PE est 4 à 5 fois plus fréquente chez la nullipare que chez la multipare, avec une maladie souvent plus grave. L'hypothèse immunologique est que cette réaction plus fréquente et plus grave est due à la première exposition de la mère aux villosités trophoblastiques comportant des antigènes d'origine fœtale et donc paternelle. Un argument supplémentaire est fourni par l'effet protecteur des antécédents de FCS ou d'IVG [12–14].

Il a été rapporté que le changement du père entraîne un retour du risque de PE équivalent à la première grossesse. Ainsi, Chng rapporte une patiente qui a eu sept grossesses avec une PE à la 4e (première grossesse avec un deuxième mari) et à la 6e (première grossesse avec un troisième mari) [15]. Les études cas-témoin sur les multipares ont également retrouvé cette association avec une fréquence très élevée de première grossesse avec le nouveau mari dans le groupe des PE par rapport au groupe témoin [16,17]. Dans une étude récente sur 5068 nullipares et 5800 multipares, Trupin et al. trouvent que l'incidence de la PE est comparable chez les nullipares et les multipares qui ont changé de partenaire (3,2 et 3,0 % respectivement), alors que l'incidence chez les multipares sans changement de partenaire est de 1,9 % [18]. Dans cette étude, la proportion de PE chez les multipares associée au changement de partenaire était de 29 %. Ainsi, plusieurs auteurs estiment

que ce n'est pas la nulliparité qui est le facteur de risque de PE mais la « primipaternité » [19]. Pour conforter l'importance du rôle joué par le père, Lie et al., dans une étude portant sur plus de 360 000 paires de première et deuxième grossesse, montrent qu'un père qui a déjà engendré une grossesse avec PE a 1,8 plus de risque (risque attribué au père) d'engendrer à nouveau une grossesse avec PE avec une autre femme par rapport à un père qui engendre lui aussi une grossesse avec une deuxième femme mais sans cet antécédent [20]. De même, une femme a significativement plus de risque (ici, risque attribué à la femme) de développer une PE lors de sa deuxième grossesse avec un nouveau partenaire si ce dernier a engendré une grossesse avec PE avec sa première femme.
De la même manière, les patientes prises en charge en procréation médicalement assistée (PMA) par insémination artificielle avec donneur (IAD) ont une augmentation significative du risque de PE [21].
Dans une étude cas-témoin, Klonoff-Cohen et al. retrouvent chez des nullipares un risque de PE multiplié par 2,4 pour les couples qui utilisaient des préservatifs pendant la période préconceptionnelle [22]. Robillard et al., dans une étude prospective sur 1011 femmes, retrouvent comme incidence d'HTG 11,9 % chez les nullipares, 4,7 % chez les multipares sans changement de partenaire et 24 % chez les multipares avec changement de partenaire. Aussi bien pour les nullipares que pour les multipares, la durée de la période préconceptionnelle avec rapports sexuels était inversement proportionnelle au risque d'HTG [23]. Avec une durée de plus de 12 mois considérée comme le groupe de référence, le risque de PE était multiplié par 11,6 lorsque cette période était comprise entre 0 et 4 mois, de 5,9 entre 5 et 8 mois et de 4,2 entre 9 et 12 mois. Plusieurs études bien menées (cohortes, études cas-témoin) ont confirmé que plus la durée de la période préconceptionnelle avec rapports sexuels (*sperm exposure*) était courte, plus le risque de PE était significativement élevé avec un facteur « dose-dépendant » [22,23].
L'hypothèse du rôle de la primipaternité semble donc solide. Elle est confirmée par les études récentes qui cherchent cependant à mieux définir son effet. Dans une étude portant sur plus de 600 multipares, les auteurs confirment cette association, mais elle serait diminuée lorsque l'intervalle entre les naissances est allongé [24].
L'hypothèse immunologique est que les rapports sexuels non protégés permettent une inoculation antigénique paternelle à la future mère, entraînant une tolérance immunologique pour les antigènes paternels du futur fœtus.

Facteurs nutritionnels

Les facteurs nutritionnels jouent probablement un rôle dans la physiopathologie de la PE. Un argument est que sa prévalence présente d'importantes variations entre les régions et les pays. Par exemple, la prévalence de la PE est très faible dans les pays scandinaves. Une étude de cohorte prospective réalisée au Danemark rapporte que les facteurs nutritionnels seraient impliqués dans la survenue des pathologies vasculaires gravidiques [25]. La faible ou l'absence de consommation de poisson est, après analyse multivariée, un facteur de risque d'accouchement prématuré ou de petit poids de naissance [25,26]. La supplémentation en acide folique diminue le risque d'hypertension lié à la grossesse, même si cet effet ne concerne pas spécifiquement la PE [27].

Facteurs physiologiques

Origine ethnique

Ce facteur aurait pu être inclus dans les causes génétiques. Les études les plus importantes sont le plus souvent issues des États-Unis, avec des résultats contradictoires, certaines

retrouvant une augmentation du risque de PE chez les Noires (Afro-américaines), d'autres non[1]. Par exemple, Irwin et al. observent dans une étude multivariée que les nullipares noires ont un risque plus élevé de PE comparativement aux nullipares blanches, alors que l'inverse est constaté pour les multipares [28]. Dans une étude néerlandaise chez des nullipares, le risque de PE est plus élevé chez les femmes noires (OR = 2,4 [IC 95 % : 1,1–5,6]) [29]. Dans l'analyse multivariée, les auteurs retrouvent des facteurs de risque différents dans les deux groupes : pour les femmes blanches, seule une PAD > 70 mmHg en début de grossesse est un facteur significatif, alors que pour les femmes noires seul un âge élevé l'est. Les auteurs concluent que si l'objectif d'une étude est d'identifier des facteurs de risque de PE, les femmes noires et blanches devraient être analysées de manière distincte [29].

Âge maternel

De nombreuses études ont rapporté un risque de PE multiplié par 2 à 4 pour les femmes de plus de 35 ans [30]. Cette association pourrait être en partie expliquée par une augmentation du nombre de femmes présentant une HTA essentielle après 35 ans. Cependant, dans une étude où les PE sévères et les HTG ont été séparées, l'âge maternel reste un facteur de risque indépendant [31]. Des données récentes sur une large cohorte et après analyse multivariée confirment ce type d'association [32].
En revanche, l'âge maternel inférieur à 20 ans n'est pas considéré comme un facteur de risque dans ces études.

Terme et poids de naissance de la femme

Une étude épidémiologique bien menée a montré que les femmes qui sont nées avant 34 SA ou qui pesaient moins de 2500 g à la naissance avaient un risque de PE fortement augmenté, respectivement OR = 3,62 (1,3–10,3) et OR = 5,16 (1,2–21,5) [33].

Facteurs liés à la grossesse

Grossesse multiple

L'incidence de la PE mais aussi de l'éclampsie est multipliée par 3 en cas de grossesse multiple comparativement à une grossesse monofœtale, aussi bien chez les nullipares que chez les multipares [1,32,34].

Anomalies congénitales, chromosomiques, môle hydatiforme

Dans une série de 8894 cas, Vesce et al. retrouvent un risque de PE multiplié par 1,34 en cas de malformation fœtale [35]. Il semble également que le risque de PE soit augmenté en cas de trisomie 13 ou de triploïdie avec ou sans môle hydatiforme (hypothèse immunologique en raison d'un matériel génétique paternel important en cas de triploïdie) [36,37]. Les associations retrouvées sont faibles dans ces études qui portent de plus sur des effectifs réduits [14,38].

Infection urinaire

Bien que le mécanisme exact soit inconnu, plusieurs études bien menées retrouvent l'infection urinaire comme facteur de risque de la PE [32,38,39].

Pathologies maternelles

Hypertension chronique et maladie rénale

Il est rapporté un excès de PE chez des patientes présentant une HTA chronique connue ou non. Ainsi, dans une analyse multivariée, Sibai et al. trouvent que plus le poids maternel avant la grossesse et la PAM sont élevés, plus le risque de PE augmente, ce qui, pour

les auteurs, est un argument en faveur d'une HTA chronique non diagnostiquée [40]. Enfin, même si le risque exact est difficile à estimer, le risque de PE surajoutée est augmenté en cas de maladie rénale. Des données récentes sur une large cohorte et après analyse multivariée confirment ce type d'association [32].

Obésité, insulinorésistance et diabète

L'une des conséquences de l'insulinorésistance est d'augmenter l'insulinémie qui va entraîner une réabsorption hydrosodée et avoir un effet sympathomimétique. Ces mécanismes, et probablement d'autres, pourraient contribuer à élever la PA et augmenter le risque de PE. Récemment, une étude cas-témoin multivariée a évoqué le fait que l'inflammation et un taux élevé de triglycérides pourraient jouer le rôle de médiateur entre l'obésité et la survenue d'une PE [39].

L'obésité est probablement la première cause d'insulinorésistance et, même si là encore l'HTA essentielle peut expliquer une certaine part de l'association retrouvée, les niveaux de preuve sur l'obésité comme facteur de risque d'HTG et de PE sont élevés [34,40,41]. Dans une étude cas-témoin ciblée sur la PE sévère (où normalement les cas d'HTA chronique ont été soigneusement exclus), les femmes avec un IMC > 32,3 avaient 3,5 fois plus de risque d'avoir une PE que les autres. Dans cette analyse multivariée, l'obésité était le seul facteur de risque significatif retrouvé, avec l'antécédent de PE chez les multipares [42]. Dans une étude récente sur plus de 15 000 grossesses aux États-Unis (Boston), le risque de développer une PE était multiplié par 2,1 en cas d'IMC > 30 et par 2 en cas d'antécédent d'hypercholestérolémie [43]. Une étude sur registre à New-York regroupant près de 330 000 naissances a confirmé dans une analyse multivariée qu'il existait une association forte entre PE et obésité, prise de poids importante et diabète, et ce quelle que soit l'origine ethnique des femmes [44]. Des données récentes sur de larges cohortes, après analyse multivariée, confirment ce type d'association avec des relations de type dose-effet [32,45].

La relation entre diabète gestationnel et PE est moins claire et les résultats des études sont contradictoires [34,46,47]. En revanche, l'augmentation du risque de PE en cas de diabète de type 1 paraît clairement établie [34,48].

Thrombophilies et pathologie vasculaire gravidique (voir le chapitre 17, Hémostase et prééclampsie)

Facteurs environnementaux

Tabac

Alors que le tabac est associé en général à des complications chez la femme enceinte, le risque de PE est diminué chez les femmes tabagiques, indépendamment des autres facteurs de risque, en particulier l'obésité [34,40,49,50]. Marcoux et al., dans une étude remarquable sur le plan méthodologique, montrent même que cet effet protecteur du tabac est d'autant plus important que la femme continue de fumer en deuxième partie de grossesse et que le nombre de cigarettes par jour est élevé (dose-effet) [49]. Le tableau 2 rapporte les principaux résultats de cette étude cas-témoin. Une analyse multivariée dans une étude suédoise sur près de 130 000 grossesses confirme que les fumeuses modérées présentent une réduction importante du risque de PE par rapport aux non-fumeuses, OR = 0,4 (IC 95 % : 0,22–0,60), et également une réduction très importante de la prématurité associée à la PE, OR = 0,1 (IC 95 % : 0,01–0,67) [51]. Le rôle protecteur de la nicotine, qui inhiberait la production de thromboxane A2, a été évoqué mais son mécanisme exact reste à démontrer. D'autres mécanismes ont été évoqués qui font intervenir le thiocyanate, le cytochrome P450 et le monoxyde d'azote.

Tableau 2.
Tabac et PE dans une population de nullipares tabagiques [49]*.

Statut tabagique	Risque de PE Odds ratio [IC 95 %]*
Non tabagique	1,0
Arrêt du tabac avant le début de la grossesse	0,7 [0,5–1,2]
Arrêt du tabac avant 20 SA	0,8 [0,5–1,5]
Poursuite du tabac après 20 SA	0,4 [0,3–0,7]
Tabac pendant la grossesse	
< 11 cigarettes/j	0,9 [0,5–1,6]
11–20 cigarettes/j	0,8 [0,5–1,3]
> 20 cigarettes/j	0,7 [0,5–1,1]

* OR ajusté sur l'index pondéral et le niveau d'éducation. Étude cas-témoin : ***n*** = 160 patientes dans chaque groupe.

Cependant, le tabac a d'autres effets, adverses ceux-là, comme une augmentation significative des RCIU, des HRP et des ruptures prématurées des membranes (RPM). Par ailleurs, le fait de retrouver une association entre fumeuses et absence de PE ne veut pas dire que le fait de faire fumer les non-fumeuses permettrait de réduire leur risque de PE. Dans une méta-analyse réalisée à partir de 13 études observationnelles portant sur plus de 1 350 000 grossesses, le risque d'HRP est augmenté de 90 % chez les fumeuses, OR = 1,9 (IC 95 % : 1,8–2,0) [52]. La proportion d'HRP attribuables au tabac serait comprise entre 15 et 25 %. Une autre méta-analyse confirme ces résultats avec en plus une augmentation du risque de grossesse extra-utérine, de placenta praevia et de RPM, alors que ces auteurs retrouvaient également un effet protecteur important du tabac sur le risque de PE (OR = 0,51) [53].

Altitude

Des études montrent que les femmes enceintes vivant en altitude ont un risque augmenté de PE. Ainsi, dans le Colorado, les femmes vivant à 1600 m, 2410 m et 3100 m ont des risques de PE respectivement de 2,9, 4,3 et 12,0 % [54]. Ces observations confortent l'hypothèse que la PE est une maladie due à l'hypoxie placentaire.

Style de vie : activité physique, stress, travail

Des études expérimentales ont montré que le stress pouvait induire un modèle de PE. Des souris gravides et non gravides ont été stimulées par des vibrations acoustiques et mises dans des conditions de surpopulation. Seules les souris gravides développent un tableau de PE associé à la fois à un retard de croissance et à des lésions glomérulo-endothéliales, classiquement observés dans ces pathologies [27].
Cette hypothèse semble confortée par les études épidémiologiques. Une majorité d'études montrent une relation entre un travail stressant et une augmentation du risque de PE [55,56]. De même, une activité physique régulière et un temps important consacré aux loisirs ont un effet protecteur sur le risque de PE [57]. Parmi les femmes de bas niveau socioéconomique, le risque de PE était significativement associé à un travail peu com-

Tableau 3.
Principaux facteurs de risque de PE.

Type de facteurs	Facteurs
Facteurs génétiques	Histoire familiale
Facteurs immunologiques	Nulliparité, primipaternité Changement de partenaire *Sperm exposure* courte Insémination avec donneur
Facteurs physiologiques	Âge maternel élevé Index pondéral élevé Origine ethnique Poids et terme de naissance de la femme
Pathologies maternelles	Obésité et insulinorésistance HTA chronique Maladie rénale chronique Thrombophilies
Facteurs environnementaux	Effet « protecteur » du tabac Altitude Stress, travail
Facteurs associés à la grossesse	Antécédent personnel de PE ou d'HTG Intervalle long entre deux grossesses Grossesse multiple Anomalies congénitales Anomalies chromosomiques Anasarque fœtale Môle hydatiforme Infection urinaire

plexe avec peu de responsabilités. En revanche, parmi les femmes ayant un travail à niveau socioéconomique élevé, le risque de PE était multiplié par 3,1 lorsqu'il existait des responsabilités importantes ou un stress important [58]. Ces données sont confirmées par des données récentes canadiennes sur plus de 4500 femmes où les auteurs retrouvent, après analyse multivariée, une association entre un travail stressant et difficile physiquement et la survenue d'une PE [59].
Au total, le tableau 3 résume les principaux facteurs de risque de PE.

Conclusion

Les facteurs immunologiques sont probablement en cause dans la survenue de la PE, le facteur primipaternité étant l'argument le plus fort. Les autres facteurs de risque démontrés sont : la susceptibilité génétique grâce à des études familiales convaincantes, l'obésité, un âge maternel élevé et certaines maladies chroniques. Les conditions de vie et le stress, en particulier au travail, sont également associés à la survenue d'une PE. Ces facteurs de risque identifiés sont loin d'expliquer l'ensemble des PE et ne permettent pas de prédire de manière pertinente cette pathologie (c'est-à-dire avec peu de faux négatifs et de faux positifs).

🕮 Références

Bases de données : Medline, PubMed
Période d'interrogation : depuis 1990, associée à une recherche manuelle à partir des articles sélectionnés durant cette période

1 Zhang J, Zeisler J, Hatch MC, Berkowitz G. Epidemiology of pregnancy-induced hypertension. Epidemiol Rev 1997 ; 19 : 218–232.
2 Goffinet F, Aboulker D, Paris-Llado J, Bucourt M, Uzan M, Papiernik E, et al. Screening with a uterine Doppler in low risk pregnant women followed by low dose aspirin in women with abnormal results : a multicenter randomised controlled trial. BJOG 2001 ; 108 : 510–518.
3 Subtil D, Goeusse P, Puech F, Lequien P, Biausque S, Breart G, et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women : the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 1). BJOG 2003 ; 110 : 475–484.
4 Haelterman E, Breart G, Paris-Llado J, Dramaix M, Tchobroutsky C. Effect of uncomplicated chronic hypertension on the risk of small-for- gestational age birth. Am J Epidemiol 1997 ; 145 : 689–695.
5 Saudan P, Brown MA, Buddle ML, Jones M. Does gestational hypertension become pre-eclampsia ? Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 1177–1184.
6 Saftlas AF, Olson DR, Franks AL, Atrash HK, Pokras R. Epidemiology of preeclampsia and eclampsia in the United States, 1979- 1986 [see comments]. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 460–465.
7 Ekholm E, Salmi MM, Erkkola R. Eclampsia in Finland in 1990–1994. Acta Obstet Gynecol Scand 1999 ; 78 : 877–882.
8 Cincotta R, Ross A. A review of eclampsia in Melbourne : 1978–1992. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996 ; 36 : 264–267.
9 Hayward C, Livingstone J, Holloway S, Liston WA, Brock DJ. An exclusion map for pre-eclampsia : assuming autosomal recessive inheritance [see comments]. Am J Hum Genet 1992 ; 50 : 749–757.
10 Carr DB, Epplein M, Johnson CO, Easterling TR, Critchlow CW. A sister's risk : family history as a predictor of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 965–972.
11 Esplin MS, Fausett MB, Fraser A, Kerber R, Mineau G, Carrillo J, et al. Paternal and maternal components of the predisposition to preeclampsia. N Engl J Med 2001 ; 344 : 867–872.
12 Campbell DM, MacGillivray I, Carr-Hill R. Pre-eclampsia in second pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1985 ; 92 : 131–140.
13 Eskenazi B, Fenster L, Sidney S. A multivariate analysis of risk factors for preeclampsia. Jama 1991 ; 266 : 237–241.
14 Abi-Said D, Annegers JF, Combs-Cantrell D, Frankowski RF, Willmore LJ. Case-control study of the risk factors for eclampsia. Am J Epidemiol 1995 ; 142 : 437–441.
15 Chng PK. Occurrence of pre-eclampsia in pregnancies to three husbands. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1982 ; 89 : 862–863.
16 Feeney JG, Scott JS. Pre-eclampsia and changed paternity. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1980 ; 11 : 35–38.
17 Robillard PY, Hulsey TC, Alexander GR, Keenan A, de Caunes F, Papiernik E. Paternity patterns and risk of preeclampsia in the last pregnancy in multiparae. J Reprod Immunol 1993 ; 24 : 1–12.
18 Trupin LS, Simon LP, Eskenazi B. Change in paternity : a risk factor for preeclampsia in multiparas. Epidemiology 1996 ; 7 : 240–244.
19 Robillard PY, Dekker GA, Hulsey TC. Revisiting the epidemiological standard of preeclampsia : primigravidity or primipaternity ? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999 ; 84 : 37–41.
20 Lie RT, Rasmussen S, Brunborg H, Gjessing HK, Lie-Nielsen E, Irgens LM. Fetal and maternal contributions to risk of pre-eclampsia : population based study. Bmj 1998 ; 316 : 1343–1347.
21 Need JA, Bell B, Meffin E, Jones WR. Pre-eclampsia in pregnancies from donor inseminations. J Reprod Immunol 1983 ; 5 : 329–338.
22 Klonoff-Cohen HS, Savitz DA, Cefalo RC, McCann MF. An epidemiologic study of contraception and preeclampsia [see comments]. Jama 1989 ; 262 : 3143–3147.
23 Robillard PY, Hulsey TC, Perianin J, Janky E, Miri EH, Papiernik E. Association of pregnancy-induced hypertension with duration of sexual cohabitation before conception [see comments]. Lancet 1994 ; 344 : 973–975.
24 Deen ME, Ruurda LG, Wang J, Dekker GA. Risk factors for preeclampsia in multiparous women : primipaternity versus the birth interval hypothesis. J Matern Fetal Neonatal Med 2006 ; 19 : 79–84.
25 Olsen SF, Secher NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery : prospective cohort study. Bmj 2002 ; 324 : 447.
26 Alexander S. On the prevention of preeclampsia : nutritional factors back in the spotlight ? Epidemiology 2002 ; 13 : 382–383.
27 Hernandez-Diaz S, Werler MM, Louik C, Mitchell AA. Risk of gestational hypertension in relation to folic acid supplementation during pregnancy. Am J Epidemiol 2002 ; 156 : 806–812.
28 Irwin DE, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, St. Andre KA. The risk of pregnancy-induced hypertension : black and white differences in a military population. Am J Public Health 1994 ; 84 : 1508–1510.

29 Knuist M, Bonsel GJ, Zondervan HA, Treffers PE. Risk factors for preeclampsia in nulliparous women in distinct ethnic groups : a prospective cohort study. Obstet Gynecol 1998 ; 92 : 174–178.
30 Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome : a review of the literature. Obstet Gynecol Surv 1986 ; 41 : 726–742.
31 Seidman DS, Samueloff A, Mor-Yosef S, Schenker JG. The effect of maternal age and socioeconomical background on neonatal outcome. Int J Gynaecol Obstet 1990 ; 33 : 7–12.
32 Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions ? Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 921–931.
33 Innes KE, Marshall JA, Byers TE, Calonge N. A woman's own birth weight and gestational age predict her later risk of developing preeclampsia, a precursor of chronic disease. Epidemiology 1999 ; 10 : 153–160.
34 Ros HS, Cnattingius S, Lipworth L. Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. Am J Epidemiol 1998 ; 147 : 1062–1070.
35 Vesce F, Farina A, Giorgetti M, Jorizzo G, Bianciotto A, Calabrese O, et al. Increased incidence of preeclampsia in pregnancies complicated by fetal malformation. Gynecol Obstet Invest 1997 ; 44 : 107–111.
36 Tuohy JF, James DK. Pre-eclampsia and trisomy 13. Br J Obstet Gynaecol 1992 ; 99 : 891–894.
37 Rijhsinghani A, Yankowitz J, Strauss RA, Kuller JA, Patil S, Williamson RA. Risk of preeclampsia in second-trimester triploid pregnancies. Obstet Gynecol 1997 ; 90 : 884–888.
38 Schieve LA, Handler A, Hershow R, Persky V, Davis F. Urinary tract infection during pregnancy : its association with maternal morbidity and perinatal outcome. Am J Public Health 1994 ; 84 : 405–410.
39 Bodnar LM, Ness RB, Harger GF, Roberts JM. Inflammation and triglycerides partially mediate the effect of prepregnancy body mass index on the risk of preeclampsia. Am J Epidemiol 2005 ; 162 : 1198–1206.
40 Sibai BM, Gordon T, Thom E, Caritis SN, Klebanoff M, McNellis D, et al. Risk factors for preeclampsia in healthy nulliparous women : a prospective multicenter study. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 642–648.
41 Tilton Z, Hodgson MI, Donoso E, Arteaga A, Rosso P. Complications and outcome of pregnancy in obese women. Nutrition 1989 ; 5 : 95–99.
42 Stone JL, Lockwood CJ, Berkowitz GS, Alvarez M, Lapinski R, Berkowitz RL. Risk factors for severe preeclampsia [see comments]. Obstet Gynecol 1994 ; 83 : 357–361.
43 Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, Solomon CG, Curhan GC. High body mass index and hypercholesterolemia : risk of hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999 ; 94 : 543–550.
44 Rosenberg TJ, Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes : differences among 4 racial/ethnic groups. Am J Public Health 2005 ; 95 : 1545–1551.
45 Frederick IO, Rudra CB, Miller RS, Foster JC, Williams MA. Adult weight change, weight cycling, and prepregnancy obesity in relation to risk of preeclampsia. Epidemiology 2006 ; 17 : 428–434.
46 Khan KS, Daya S. Plasma glucose and pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1996 ; 53 : 111–116.
47 Schaffir JA, Lockwood CJ, Lapinski R, Yoon L, Alvarez M. Incidence of pregnancy-induced hypertension among gestational diabetics. Am J Perinatol 1995 ; 12 : 252–254.
48 Siddiqi T, Rosenn B, Mimouni F, Khoury J, Miodovnik M. Hypertension during pregnancy in insulin-dependent diabetic women. Obstet Gynecol 1991 ; 77 : 514–519.
49 Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of cigarette smoking on the risk of preeclampsia and gestational hypertension. Am J Epidemiol 1989 ; 130 : 950–957.
50 Stone CD, Diallo O, Shyken J, Leet T. The combined effect of maternal smoking and obesity on the risk of preeclampsia. J Perinat Med 2007 ; 35 : 28–31.
51 Lindqvist PG, Marsal K. Moderate smoking during pregnancy is associated with a reduced risk of preeclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1999 ; 78 : 693–697.
52 Ananth CV, Smulian JC, Vintzileos AM. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy : a meta-analysis of observational studies. Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 622–628.
53 Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. Am J Prev Med 1999 ; 16 : 208–215.
54 Moore LG, Hershey DW, Jahnigen D, Bowes W, Jr. The incidence of pregnancy-induced hypertension is increased among Colorado residents at high altitude. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 144 : 423–429.
55 Klebanoff MA, Shiono PH, Rhoads GG. Outcomes of pregnancy in a national sample of resident physicians [see comments]. N Engl J Med 1990 ; 323 : 1040–1045.
56 Klonoff-Cohen HS, Cross JL, Pieper CF. Job stress and preeclampsia. Epidemiology 1996 ; 7 : 245–249.
57 Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre- eclampsia and gestational hypertension. J Epidemiol Community Health 1989 ; 43 : 147–152.
58 Landsbergis PA, Hatch MC. Psychosocial work stress and pregnancy-induced hypertension [see comments]. Epidemiology 1996 ; 7 : 346–351.
59 Haelterman E, Marcoux S, Croteau A, Dramaix M. Population-based study on occupational risk factors for preeclampsia and gestational hypertension. Scand J Work Environ Health 2007 ; 33 : 304–317.

Chapitre 3

Physiopathologie de la prééclampsie

V. Tsatsaris[1], T. Fournier [2], N. Winer [3]

[1] Maternité Port-Royal, hôpital Cochin–Saint-Vincent-de-Paul, AP-HP, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France
[2] Inserm unité U767, Paris, France
[3] Service de gynécologie et obstétrique, CHU de Nantes, 44000 Nantes, France

Mots-clés : Dysfonction placentaire ; Facteur de croissance endothéliale ; Endogline ; Maladie endothéliale

Keywords: Placental failure; Vascular growth factor; Endoglin; Endothelium disease

Résumé

La prééclampsie est une complication de la grossesse survenant classiquement à partir du 2e trimestre et spécifique à la gestation humaine. Elle est secondaire à une dysfonction placentaire qui est responsable de la libération dans la circulation maternelle de diverses substances entraînant une activation, voire une lésion, de l'endothélium maternel avec pour conséquences une hypertension artérielle, une néphropathie glomérulaire et une augmentation de la perméabilité vasculaire. De récents travaux ont permis de mieux comprendre la physiopathologie de cette pathologie avec l'espoir de mettre en place de nouveaux outils de dépistage et de possibles perspective thérapeutiques. Ce chapitre illustre les mécanismes physiopathologiques du défaut de remodelage vasculaire utérin, de la dysfonction placentaire et de la dysfonction endothéliale survenant au cours de la prééclampsie.

Abstract

Pathophysiology of preeclampsia

Preeclampsia is a gestational complication that classically appears from the start of the second trimester and which is specific to humans.
It is the consequence of a placenteric dysfunction causing the liberation into the maternal circulation of numerous substances leading to the activation, perhaps injury, of the maternal endothelium.
This results in a maternal systemic hypertension, glomerulonephritis and increased vascular permeability.
Recent works have allowed a better understanding of the pathophysiology of PE and with it, the hope for new screening tools and possible therapeutic strategies.
This chapter illustrates the pathophysiological mechanisms of the impaired uterine vascular remodeling as well as the placenteric and endothelial dysfunctions during PE.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Introduction

La prééclampsie (PE) est une maladie de l'endothélium maternel dont l'origine est placentaire. Elle est spécifique à l'espèce humaine et à la gestation. En effet, il n'existe pas de syndrome prééclamptique spontané chez l'animal, ce qui ne facilite pas la compréhension de sa physiopathologie. Les arguments en faveur de l'origine placentaire de cette pathologie sont : la survenue exclusive pendant la grossesse, sa disparition après l'ablation du placenta, sa survenue possible en l'absence d'embryon comme en témoignent des cas de PE compliquant une grossesse molaire, et enfin l'absence de lien avec l'environnement utérin puisqu'elle peut survenir en cas de grossesse abdominale.
La physiopathologie de la PE reste imparfaitement comprise. Cependant, les données moléculaires récentes confrontées aux études anatomopathologiques plus anciennes orientent vers un schéma physiopathologique incluant plusieurs étapes successives (figure 1) :

- un défaut de remodelage vasculaire utérin (en grande partie lié à un défaut d'invasion trophoblastique) responsable d'une hypoperfusion de la chambre intervilleuse ;
- une hypoxie placentaire et un stress oxydant induisant un dysfonctionnement généralisé du syncytiotrophoblaste ;
- un dysfonctionnement de l'endothélium maternel lié à diverses substances libérées par le placenta dans la circulation maternelle (radicaux libres, lipides oxydés, cytokines, sVEGFR-1) et conduisant aux signes cliniques de la maladie.

Nous décrirons successivement les trois étapes de ce schéma physiopathologique.

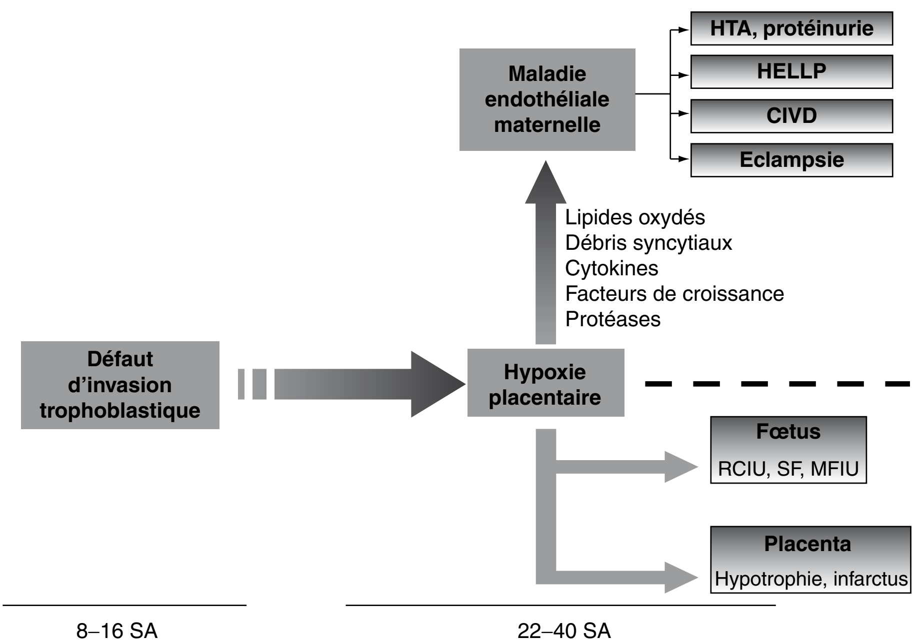


Figure 1. Schéma classique de la physiopathologie de la prééclampsie.
CIVD : coagulopathie intravasculaire disséminée ; HTA : hypertension artérielle ; MFIU : mort fœtale in utero ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SF : souffrance fœtale.

Défaut de remodelage vasculaire utérin

Défaut d'invasion trophoblastique

La placentation humaine est caractérisée par un processus d'invasion de la partie superficielle de l'utérus (décidue et myomètre) par des cytotrophoblastes extravilleux. Cette invasion trophoblastique est orientée vers les artères spiralées de l'utérus. Il en résulte une invasion de la paroi artérielle qui conduit à une disparition totale de la tunique musculaire lisse artérielle et des cellules endothéliales maternelles qui sont remplacées par des cytotrophoblastes extravilleux. La tunique de l'artère devient atone, insensible aux éléments vasoactifs, permettant ainsi une perfusion facilitée de la chambre intervilleuse.
Au cours de la PE, l'invasion trophoblastique est altérée. L'invasion de la portion interstitielle de l'utérus est relativement préservée, mais l'invasion endo- et périvasculaire des artères utérines est fortement diminuée. Meekins et al. montrent qu'en cas de PE, l'invasion des artères déciduales par les cytotrophoblastes extravilleux diminue de 56 % et que l'invasion des artères myométriales passe de 76 à 18 % [1]. À ce défaut d'invasion des artères maternelles s'ajoute un défaut de leur remodelage par les cytotrophoblastes extravilleux. Les cellules endothéliales ne sont pas remplacées par les trophoblastes et la couche de cellules musculaires lisses n'est pas remaniée. Ainsi les artères utérines, lors d'une PE, ont un diamètre plus petit et conservent leur potentiel vasoconstricteur [2] à l'origine de l'hypoxie placentaire.
L'étude des facteurs responsables du défaut d'invasion trophoblastique est difficile car la PE n'est diagnostiquée qu'après le processus naturel d'invasion trophoblastique. Par conséquent, les anomalies observées en cas de PE ne permettent pas d'établir si elles sont la cause ou la conséquence de ce syndrome.
Plusieurs facteurs impliqués dans l'invasion trophoblastique semblent être altérés en cas de PE.

Protéinases

L'implantation et la placentation humaine requièrent la sécrétion d'une variété de protéinases par les trophoblastes invasifs. Ces enzymes dégradent la membrane basale et la matrice extracellulaire, et facilitent le remodelage des vaisseaux utérins. De plus, le système des activateurs du plasminogène contribuerait au maintien de la fluidité du sang placentaire, assurant ainsi un afflux utéro- et fœtoplacentaire adéquat tout au long de la grossesse. L'*urokinase-type plasminogen activator* (uPA) est un activateur du plasminogène qui convertit le plasminogène en plasmine, celle-ci activant d'autres protéinases. Les cytotrophoblastes extravilleux expriment l'uPA et son inhibiteur PAI-1 ainsi que les MMP-2 et MMP-9 qui jouent un rôle crucial dans sa migration à travers la matrice extracellulaire utérine [3,4]. Au cours de la PE, la concentration plasmatique en urokinase diminue et le niveau d'expression placentaire de PAI-1 augmente. De plus, Graham et al. ont mis en évidence une diminution de la sécrétion de la forme activée de la MMP-9 et une diminution de l'activation du plasminogène à la surface des cellules trophoblastiques en cas de PE [5]. Ces observations suggèrent qu'un défaut d'expression et/ou d'activité des protéinases par les cellules trophoblastiques serait impliqué dans la pathogénie de la PE. De plus, une étude récente montre que le profil d'expression de la MMP-10, −13 et −15 ainsi que des TIMP-2 et −3 augmente dans les placentas prééclamptiques [6], suggérant leur implication dans le développement de ce syndrome.

Tension en oxygène

L'un des facteurs intrinsèques trophoblastiques impliqués dans l'invasion des artères utéroplacentaires est la tension en oxygène environnant. Ainsi, les trophoblastes extravilleux rencontrent un gradient en oxygène croissant au cours de leur migration vers les artères utérines, et plus la tension augmente, plus leur différenciation en un phénotype invasif est favorisée. À l'inverse, en condition hypoxique, les trophoblastes extravilleux continuent à proliférer et se différencient peu [7]. Une des hypothèses serait que l'hypoxie placentaire préexiste longtemps avant les signes cliniques de PE et pourrait même être responsable du défaut d'invasion trophoblastique. Il a été montré que HIF-1α, un facteur de transcription induit par l'hypoxie, est activé lorsque des explants placentaires sont cultivés en condition d'hypoxie [8]. Par ailleurs HIF-1α est hyper-exprimé dans le placenta en cas de PE [9]. De plus, HIF-1α induit la transcription de TGFβ3 qui inhibe l'invasion trophoblastique [8,10]. Les connaissances actuelles ne permettent cependant pas d'établir si l'hypoxie placentaire décrite en cas de PE est la cause ou la conséquence de ce défaut d'invasion trophoblastique et de remodelage artériel.

Molécules d'adhésion

Les premières études ont révélé un profil de molécules anormal à la surface des cytotrophoblastes dans les biopsies de lit placentaire réalisées en cas de PE [11,12]. Les cytotrophoblastes extravilleux perdent leur capacité à passer d'un phénotype prolifératif à un phénotype invasif. Ainsi, l'expression des intégrines α6β4, αvβ6 et de la E-cadhérine persiste alors que l'intégrine α1β1 n'apparaît pas à la surface des cytotrophoblastes extravilleux au cours de grossesses prééclamptiques. On constate également une absence d'apparition des molécules spécifiques des cellules endothéliales que sont αvβ3, VE-cadhérine, VCAM-1 (*vascular endothelial cell adhesion molecule*) et PECAM-1 (*platelet-endothelial cell-adhesion molecule*) normalement exprimées par les cytotrophoblastes extravilleux les plus différenciés et invasifs. Cependant, ces données proviennent essentiellement des travaux d'une seule équipe et sont sujettes à controverse en l'absence de confirmation par d'autres équipes [13].

Système immunitaire

Les mécanismes permettant à la cellule trophoblastique semi-allogénique d'envahir les tissus maternels en déjouant les processus maternels de reconnaissance du non-soi peuvent s'avérer défaillants. Une des hypothèses de l'étiologie de la PE repose sur l'activation des cellules immunitaires. En effet, au cours de la grossesse, la non-reconnaissance des trophoblastes par les cellules immunitaires limite l'activation de ces dernières et par conséquent la lyse des trophoblastes de la décidue. À l'inverse, au cours de la PE, le nombre de cellules immunitaires activées augmenterait. Une étude récente montre que les macrophages sont très peu présents lorsque l'invasion artérielle trophoblastique se déroule normalement et, à l'inverse, le nombre de macrophages activés augmente dans la paroi artérielle utérine de patientes prééclamptiques où très peu de trophoblastes extravilleux sont présents [14]. D'autre part, l'apoptose des cytotrophoblastes extravilleux augmente au voisinage du mur artériel en cas de PE. En effet, les macrophages et les cellules NK de la décidue produisent et répondent à un large spectre de cytokines et seraient impliqués dans des mécanismes paracrines régulant l'invasion trophoblastique. Reister et al. montrent que les macrophages maternels induisent in vitro l'apoptose des cytotrophoblastes extravilleux périartériels par la sécrétion du *tumor necrosis factor alpha* (TNFα) dont le récepteur (TNF-R1) est exprimé par les cellules trophoblastiques extravilleuses et par la synthèse et la sécrétion de l'indoléamine-2,3-dioxygénase, enzyme catabolisant le tryptophane, au voisinage des artères utéroplacentaires [15]. Par

ailleurs, la forte production de monoxyde d'azote (NO) par les macrophages induit l'apoptose de divers types cellulaires. Il est donc possible que l'augmentation de la production de NO par les macrophages autour des artères spiralées utérines conduise à l'apoptose des trophoblastes invasifs. Cette théorie est soutenue par la mise en évidence d'une forte apoptose des trophoblastes extravilleux invasifs dans les tissus placentaires prééclamptiques [16]. Par ailleurs, des données récentes montrent que les cytotrophoblastes extravilleux expriment tous les facteurs moléculaires de l'apoptose tels que les récepteurs Fas, TNF-R1, ainsi que des inhibiteurs de la cascade apoptotique, Bcl-2 et Mcl-1 [17]. À ce jour, il est difficile de déterminer si ce sont les macrophages activés qui induisent l'apoptose des trophoblastes ou si, à l'inverse, les trophoblastes apoptotiques attirent chimiotactiquement les macrophages.
Un autre mécanisme du maintien de l'homéostasie immunitaire fait appel au processus d'apoptose des lymphocytes activés. Le système Fas antigène (CD95)/Fas ligand (FasL) est impliqué dans ce processus [18]. Ainsi, toute cellule immunitaire activée exprimant le récepteur CD95 à sa surface rentrera en apoptose après la fixation de FasL. Il a récemment été montré qu'au cours de la PE, les lymphocytes T CD8+ de la mère sont activés et surexpriment CD95 à leur surface [19]. Or les trophoblastes de la villosité crampon sécrètent FasL [20]. Ces données suggèrent que l'expression de FasL par les trophoblastes extravilleux protégerait ces derniers de l'activité cytolytique des cellules immunitaires au cours de la grossesse en induisant l'apoptose des cellules immunitaires avoisinantes. Récemment, Hsu et al. ont montré que l'expression de FasL est réduite dans les placentas de PE [21].
Enfin, un autre système défectueux semble être impliqué dans le défaut d'invasion des artères spiralées par la cellule trophoblastique. C'est le système HLA et notamment l'expression d' HLA-G et HLA-E qui protège les cytotrophoblastes extravilleux de l'effet cytotoxique des cellules NK. Or, il a été montré que l'expression de HLA-G par les cellules trophoblastiques extravilleuses était absente ou diminuée en cas de PE [22–24].

Remodelage indépendant de l'invasion trophoblastique

Il semblerait qu'une partie des modifications vasculaires des artères spiralées au cours de la grossesse soit totalement indépendante des effets trophoblastiques. Les modifications initiales des artères utéroplacentaires comportent une désorganisation généralisée de ces artères avec une vacuolisation endothéliale, une désorganisation des cellules musculaires lisses et une dilatation luminale [13,25]. Ces modifications structurelles surviennent très précocement, avant le processus d'invasion trophoblastique, aussi bien dans la zone d'implantation que dans la portion déciduale non concernée par la placentation [25]. Par ailleurs, ces modifications sont également retrouvées en cas d'implantation extra-utérine [13]. Elles seraient dues à une activation du système rénine-angiotensine décidual ou à des facteurs hormonaux circulants maternels [25].

Remodelage vasculaire induit par des facteurs diffusibles issus du trophoblaste extravilleux interstitiel

Le cytotrophoblaste extravilleux sécrète des facteurs angiogéniques qui pourraient être impliqués dans le remodelage vasculaire. Le plus connu parmi eux est le VEGF-A [26–28]. Le VEGF-A est sécrété par les cellules trophoblastiques de la villosité ainsi que par les cytotrophoblastes extravilleux tout au long de sa voie de différenciation dans l'utérus [29]. Il pourrait donc être responsable de l'angiogenèse utéroplacentaire soit par un mode paracrine (VEGF sécrété par le trophoblaste extravilleux) soit par un mode endocrine

(VEGF sécrété par les trophoblastes de la villosité). La cellule trophoblastique sécrète également du PlGF, du VEGF-C, facteurs stimulant la survie endothéliale et le remodelage vasculaire [29,30]. En revanche, elle ne sécrète ni angiopoïétine-1 ni Tie-1 ni Tie-2 [30]. L'angiogénine est un autre facteur de croissance angiogénique produit par le trophoblaste extravilleux [31]. Enfin, il a récemment été montré que l'hCG produite par les cytotrophoblastes villeux et extravilleux possède des propriétés angiogéniques similaires à celles du VEGF et que le récepteur de l'hCG (récepteur hCG/lH) est présent à la surface des cellules endothéliales des vaisseaux utérins [32,33]. Tous ces éléments suggèrent que des facteurs trophoblastiques sont directement impliqués dans des processus d'angiogenèse utérine et de remodelage des vaisseaux utérins indépendamment de l'invasion de la paroi des vaisseaux par les cellules trophoblastiques.

Dysfonction placentaire responsable du relargage dans la circulation maternelle de substances diverses

La diminution de la perfusion placentaire secondaire au mauvais remodelage vasculaire utérin engendre progressivement une dysfonction placentaire. La cause de cette dysfonction est actuellement mal connue et débattue. Il est classiquement admis qu'il s'agit d'une hypoxie placentaire mais il n'y a actuellement pas de preuve directe en faveur de cette hypoxie. Il existe néanmoins des éléments indirects en faveur de l'hypoxie placentaire dans la PE comme l'augmentation de l'index mitotique, l'augmentation de l'épaisseur du syncytium et l'augmentation de marqueurs moléculaires d'hypoxie comme HIF-1a [9,34].

Par ailleurs, le placenta des grossesses compliquées de PE présente des marqueurs de stress oxydatif [35]. En effet, des métabolites stables de la peroxydation lipidique générés par le stress oxydatif sont anormalement présents et produits dans les placentas prééclamptiques, tels que des peroxydes lipidiques [36,37] et l'isoprostane libre (8-iso-PGF$_{2\alpha}$), produit spécifique de la catalyse de l'acide arachidonique par les radicaux libres et doté d'activités vasoconstrictrices et agrégantes plaquettaires [35,38]. À terme, la décidue basale est plus concentrée en hydroperoxydes lipidiques, phospholipides et cholestérol chez les patientes prééclamptiques [39]. Par ailleurs, la PE s'accompagne d'une nette diminution des activités antioxydantes par rapport à une grossesse normale [40,41], en accord avec la diminution de la concentration plasmatique en vitamine C et E [42,43]. La xanthine oxydase, enzyme qui produit des espèces réactives de l'oxygène, est activée dans les trophoblastes humains et l'étude histologique de placentas prééclamptiques révèle une expression accrue de cette enzyme dans les cytotrophoblastes extravilleux invasifs. Les nitrotyrosines sont des produits stables dérivés de l'attaque radicalaire sur les protéines. Ces particules sont formées dans les villosités placentaires prééclamptiques, ce qui révèle un stress oxydatif local [44]. Le stress oxydatif placentaire semble être responsable en partie des changements physiopathologiques liés à la PE. En effet, il est responsable d'une augmentation de l'apoptose placentaire et de la libération de débris placentaires apoptotiques dans la circulation maternelle [45]. Le syncytium se renouvelle au cours de la grossesse par libération de débris apoptotiques dans la circulation maternelle. Ces débris (ADN fœtal circulant, micro-fragments syncytiotrophoblastiques, protéines cytoplasmiques) induisent une réponse inflammatoire systémique croissante mais normale au cours de la grossesse [17,46]. Le stress oxydatif stimule l'apoptose du syncytium comme pour d'autres tissus et augmente par conséquent la libération de membranes microvillositaires syncytiales (STBM) et autres débris syncytiaux dans la circulation maternelle, comme observé en cas de PE [47,48]. Huppertz et al. rapportent que l'hypoxie favorise la libération de fragments de syncytium placentaire dans la

circulation maternelle par nécrose plutôt que par apoptose [49]. Le concept d'« aponécrose » du syncytium est proposé : en condition hypoxique, la formation du syncytium est bloquée de telle sorte que le syncytium, manquant d'ARN, de protéines et d'organelle « frais » ne peut terminer la cascade apoptotique et entame par conséquent une élimination secondaire par nécrose [49]. Ces débris activeraient davantage la réponse inflammatoire et seraient impliqués dans l'activation endothéliale, caractéristique de la PE. En accord avec cette théorie, le relargage de cellules trophoblastiques et de fragments syncytiaux est supérieur dans les veines utérines maternelles prééclamptiques [50]. Les membranes microvillositaires syncytiotrophoblastiques isolées de placentas normaux ou prééclamptiques détruisent et inhibent spécifiquement la prolifération de cellules endothéliales humaines en culture [51]. De plus, une élévation de la concentration en ADN libre d'origine maternelle et fœtale dans le plasma de femmes prééclamptiques serait corrélée à la sévérité de la maladie [52]. Finalement, la PE s'accompagne d'une libération supérieure de fragments syncytiaux par rapport à la grossesse normale [53]. Ces fragments altèrent la fonction endothéliale in vitro [51,54] et pourraient contribuer ainsi au dysfonctionnement endothélial lié à la PE [48].

De plus, la réponse inflammatoire serait également secondaire à une activation des leucocytes circulants maternels lors de leur passage dans la chambre intervilleuse, au contact du syncytiotrophoblaste qui génère des peroxydes lipidiques. Ces leucocytes activés produiraient à leur tour des peroxydes lipidiques qui diffuseraient dans toute la circulation maternelle. Une augmentation des taux de peroxydes dans les plaquettes et dans les globules rouges a été rapportée chez des patientes prééclamptiques ainsi qu'une activation accrue des neutrophiles [55].

Par ailleurs, la dysfonction placentaire génère d'autres facteurs qui sont libérés dans la circulation maternelle et qui sont impliqués dans les lésions endothéliales maternelles [56]. Une liste non exhaustive de ces facteurs est présentée dans le tableau 1.

Parmi ceux-ci, deux molécules semblent jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la PE : le sVEGFR-1 et l'endogline soluble [57,58].

Plus récemment, une autre hypothèse a été proposée par l'équipe de Burton. L'idée serait que la dysfonction placentaire serait secondaire à des phénomènes d'hypoxie-réoxygénation plutôt qu'à une hypoxie placentaire [45,59]. Ces phénomènes d'hypoxie-réoxygénation induisent un stress oxydant [60] puis une activation de l'apoptose du syncytiotrophoblaste [45], alors que l'hypoxie induit des phénomènes de nécrose [45]. De

Tableau 1.
Facteurs sécrétés par le placenta dans la circulation maternelle et possiblement impliqués dans la physiopathologie de la prééclampsie.

Facteurs de croissance	Cytokines	Enzymes	Autres
EGF	TNFα	PAI-1	Lipides oxydés
VEGF	IL-1	PAI-2	Phospholipides
sVEGFR-1	IL-6	MMP-2	Acides gras
Endogline soluble	IL-10	MMP-9	Endothélines
IGF-II	IFN		
TGFα/β	LIF		
	Prostaglandines		

EGF : *epidermal growth factor* ; IFN : interféron ; IGF-II : *insulin-like growth factor-II* ; LIF : *leukemia inhibitory factor* ; VEGF : *vascular endothelial growth factor*.

plus, l'hypoxie-réoxygénation induit la sécrétion par le placenta de TNFα, responsable d'une activation des cellules endothéliales in vitro [59].
Enfin, il faut noter que le schéma précédemment proposé ne permet pas d'expliquer la survenue d'une PE chez des patientes présentant une vascularisation utéroplacentaire normale (Dopplers utérins normaux, absence de retard de croissance intra-utérin), comme c'est le cas pour les PE avec « gros placenta » (en cas de diabète maternel ou de grossesse multiple) ou pour les PE de fin de grossesse souvent associées à un dépassement de terme, ou encore pour les PE survenant dans un contexte infectieux. Actuellement, la PE est considérée comme une pathologie maternelle secondaire à une dysfonction placentaire (dont l'origine est diverse) responsable de la libération dans la circulation maternelle de diverses substances ayant la capacité d'altérer la fonction endothéliale systémique [47,48].

Maladie endothéliale maternelle

Au cours de la PE, l'endothélium vasculaire maternel subit des modifications structurales et fonctionnelles conduisant à une altération de la réactivité vasculaire aux substances vasomodulatrices, à une activation de la cascade de la coagulation et à une augmentation de la perméabilité capillaire.
Le dysfonctionnement endothélial se manifeste par la forte concentration de marqueurs de l'activation endothéliale dans la circulation ou les urines maternelles [61]. Parmi ceux-ci, on peut citer le facteur von Willebrand, la fibronectine cellulaire, l'endothéline, et le VCAM . La dysfonction endothéliale peut parfois être associée à un processus de lésion endothéliale, comme en témoigne l'augmentation de la thrombomoduline soluble.
La grossesse normale est associée à une vasodilatation systémique maternelle. On note une augmentation progressive de l'activité de la NO-synthase endothéliale (eNOS) et de la cyclooxygénase responsables d'une production accrue de NO, de prostacycline (PGI_2) et de EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) [62]. Le NO et la PGI_2 augmentent respectivement la production de GMPc et d'AMPc dans la cellule musculaire lisse. Il en résulte une diminution de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} et de la sensibilité des myofilaments au Ca^{2+}. De plus, l'EDHF ouvre les canaux K^+ des cellules musculaires lisses, induisant une hyperpolarisation. Ces modifications sont responsables d'une relaxation des cellules musculaires lisses et d'une diminution des résistances vasculaires périphériques et de la pression artérielle. En cas de PE, les cytokines produites par le placenta et déversées dans la circulation maternelle inhibent les facteurs myorelaxants précédemment décrits et augmentent la production de facteurs responsables d'une contraction des cellules musculaires lisses comme les endothélines (ET-1) et le thromboxane (TXA_2). De plus, ces cytokines libérées par le placenta sont capables d'activer le système rénine-angiotensine induisant une production d'angiotensine II. Il en résulte une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une HTA [62].
Au niveau rénal, les cellules endothéliales qui délimitent les capillaires glomérulaires changent également de morphologie. Elles accumulent des lipides et obstruent fréquemment la lumière des capillaires glomérulaires. Ces lésions sont responsables du dysfonctionnement rénal à l'origine de la protéinurie associée à la PE [63]. Ces lésions constituent une entité très particulière appelée « endothéliose glomérulaire », qui est retrouvée chez 80 % des femmes prééclamptiques.
De récents travaux ont montré que le VEGF joue un rôle important dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale au cours de la PE [57,64–67]. Le VEGF et le PlGF

sont des facteurs de croissance impliqués dans les processus d'angiogenèse et de vasculogenèse. Ce sont des facteurs indispensables à la survie des cellules endothéliales. Au cours de la grossesse normale, la cellule trophoblastique sécrète une forme soluble du récepteur au VEGF de type 1 appelée sFlt-1 (*soluble fms-like tyrosine kinase 1*), qui est libérée dans la circulation maternelle. Le sFlt-1 se fixe au VEGF et au PlGF et se comporte donc comme un antagoniste compétitif de ces molécules [66,67]. L'affinité de sFlt-1 pour le VEGF est plus importante que pour le PlGF, ce qui explique qu'au cours de la grossesse normale les taux sériques de VEGF libre sont effondrés alors que les taux sériques de PlGF sont relativement préservés [66,67]. En cas de PE, probablement du fait de l'hypoxie placentaire, la production placentaire de sFlt-1 est considérablement accrue ce qui entraîne un effondrement des taux sériques de VEGF et PlGF. Il a été montré que cette carence en VEGF et PlGF est responsable de la dysfonction endothéliale maternelle systémique et de la néphropathie glomérulaire [64,65].

Plus récemment, le rôle de l'endogline soluble, un autre récepteur soluble, a été mis en évidence dans la physiopathologie de la dysfonction endothéliale de la PE. L'endogline (Eng) ou CD105 est un récepteur membranaire pour les isoformes 1 et 3 du *transforming growth factor* β (TGFβ1 et TGFβ3). Ce récepteur est fortement exprimé au niveau des cellules endothéliales et au niveau du syncytiotrophoblaste. L'Eng joue un rôle dans le développement et l'homéostasie vasculaire, en grande partie par le biais de l'activation de la eNOS [58,68]. Comme pour le sFlt-1, le placenta humain produit une forme soluble de l'endogline (sEng) qui est libérée dans la circulation maternelle et dont les taux sont accrus en cas de PE. sEng potentialise la dysfonction endothéliale induite par sFlt-1 et a pour effets une activation et une lésion endothéliale ainsi qu'une augmentation de la perméabilité vasculaire [58,68]. sEng est également impliquée dans la survenue du HELLP syndrome [58,68]. L'augmentation de sFlt-1 et de sEng est précoce et survient bien avant l'apparition des signes cliniques de PE. Ces marqueurs ouvrent donc de nouveaux espoirs pour un dépistage sérique précoce de la PE permettant d'envisager une prévention primaire de cette pathologie [57,69]. Une étude prospective multicentrique est actuellement en cours en France pour tenter de valider ce dépistage sérique de la PE.

Conclusion

La PE est une pathologie maternelle, spécifique de la grossesse, secondaire à une dysfonction placentaire. Les causes de cette dysfonction placentaire sont en fait très variables, ce qui rend l'approche expérimentale de cette pathologie très complexe. Cette dysfonction placentaire entraîne la libération dans la circulation maternelle de substances responsables d'une dysfonction endothéliale caractérisée par une activation des cellules endothéliales et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Deux molécules produites par le placenta jouent un rôle crucial dans la physiopathologie de la PE : le sFlt-1 et l'endogline soluble. Les travaux concernant ces deux molécules ouvrent de nouvelles voies de recherche sur le dépistage et probablement le traitement de la PE.

Références

Base de données : Medline
Période d'interrogation : 1990–2008

1 Meekins J.W., Pijnenborg R., Hanssens M., McFadyen I.R., van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 669–674.
2 Redman C.W. Current topic : pre-eclampsia and the placenta. Placenta 1991 ; 12 : 301–308.
3 Multhaupt H.A., Mazar A., Cines D.B., Warhol M.J., McCrae K.R. Expression of urokinase receptors by human trophoblast. A histochemical and ultrastructural analysis. Lab Invest 1994 ; 71 : 392–400.

4 Polette M., Nawrocki B., Pintiaux A., Massenat C., Maquoi E., Volders L. et al. Expression of gelatinases A and B and their tissue inhibitors by cells of early and term human placenta and gestational endometrium. Lab Invest 1994; 71 : 838–846.
5 Graham C.H., McCrae K.R. Altered expression of gelatinase and surface-associated plasminogen activator activity by trophoblast cells isolated from placentas of preeclamptic patients. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 : 555–562.
6 Pang Z.J., Xing F.Q. Expression profile of trophoblast invasion-associated genes in the pre-eclamptic placenta. Br J Biomed Sci 2003; 60 : 97–101.
7 Genbacev O., Zhou Y., Ludlow J.W., Fisher S.J. Regulation of human placental development by oxygen tension. Science 1997; 277 : 1669–1672.
8 Caniggia I., Grisaru-Gravnosky S., Kuliszewsky M., Post M., Lye S.J. Inhibition of TGF-beta 3 restores the invasive capability of extravillous trophoblasts in preeclamptic pregnancies. J Clin Invest 1999; 103 : 1641–1650.
9 Rajakumar A., Whitelock K.A., Weissfeld L.A., Daftary A.R., Markovic N., Conrad K.P. Selective overexpression of the hypoxia-inducible transcription factor, HIF-2alpha, in placentas from women with preeclampsia. Biol Reprod 2001; 64 : 499–506.
10 Caniggia I., Mostachfi H., Winter J., Gassmann M., Lye S.J., Kuliszewski M. et al. Hypoxia-inducible factor-1 mediates the biological effects of oxygen on human trophoblast differentiation through TGFbeta (3). J Clin Invest 2000; 105 : 577–587.
11 Zhou Y., Damsky C.H., Chiu K., Roberts J.M., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. J Clin Invest 1993; 91 : 950–960.
12 Zhou Y., Damsky C.H., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with failure of human cytotrophoblasts to mimic a vascular adhesion phenotype. One cause of defective endovascular invasion in this syndrome? J Clin Invest 1997; 99 : 2152–2164.
13 Kaufmann P., Black S., Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion : implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. Biol Reprod 2003; 69 : 1–7.
14 Reister F., Frank H.G., Heyl W., Kosanke G., Huppertz B., Schröder W. et al. The distribution of macrophages in spiral arteries of the placental bed in pre-eclampsia differs from that in healthy patients. Placenta 1999; 20 : 229–233.
15 Reister F., Frank H.G., Kingdom J.C., Heyl W., Kaufmann P., Rath W. et al. Macrophage-induced apoptosis limits endovascular trophoblast invasion in the uterine wall of preeclamptic women. Lab Invest 2001; 81 : 1143–1152.
16 DiFederico E., Genbacev O., Fisher S.J. Preeclampsia is associated with widespread apoptosis of placental cytotrophoblasts within the uterine wall. Am J Pathol 1999; 155 : 293–301.
17 Huppertz B., Frank H.G., Kaufmann P. Apoptosis along the invasive trophoblastic pathway. Placenta 1998; 19 : A35.
18 Lynch D.H., Ramsdell F., Alderson M.R. Fas and FasL in the homeostatic regulation of immune responses. Immunol Today 1995; 16 : 569–574.
19 Darmochwal-Kolarz D., Leszczynska-Gorzelak B., Rolinski J., Oleszczuk J. The expression and concentrations of Fas/APO-1 (CD95) antigen in patients with severe pre-eclampsia. J Reprod Immunol 2001; 49 : 153–164.
20 Runic R., Lockwood C.J., Ma Y., Dipasquale B., Guller S. Expression of Fas ligand by human cytotrophoblasts : implications in placentation and fetal survival. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81 : 3119–3122.
21 Hsu C.D., Gutierrez L.S., Meaddough E. et al. Expression of FasL by pre-eclamptic placenta. Am J Obstet Gynecol 1999; 180 (1S-II) Supplement : p43S.
22 Lim K.H., Zhou Y., Janatpour M., McMaster M., Bass K., Chun S.H. et al. Human cytotrophoblast differentiation/invasion is abnormal in pre-eclampsia. Am J Pathol 1997; 151 : 1809–1818.
23 Goldman-Wohl D.S., Ariel I., Greenfield C., Hochner-Celnikier D., Cross J., Fisher S. et al. Lack of human leukocyte antigen-G expression in extravillous trophoblasts is associated with pre-eclampsia. Mol Hum Reprod 2000; 6 : 88–95.
24 Colbern G.T., Chiang M.H., Main E.K. Expression of the nonclassic histocompatibility antigen HLA-G by preeclamptic placenta. Am J Obstet Gynecol 1994; 170 : 1244–1250.
25 Craven C.M., Morgan T., Ward K. Decidual spiral artery remodelling begins before cellular interaction with cytotrophoblasts. Placenta 1998; 19 : 241–252.
26 Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. Endocr Rev 1997; 18 : 4–25.
27 Carmeliet P., Collen D. Role of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptors in vascular development. Curr Top Microbiol Immunol 1999; 237 : 133–158.
28 Carmeliet P. Mechanisms of angiogenesis and arteriogenesis. Nat Med 2000; 6 : 389–395.
29 Clark D.E., Smith S.K., Licence D., Evans A.L., Charnock-Jones D.S. Comparison of expression patterns for placenta growth factor, vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-B and VEGF-C in the human placenta throughout gestation. J Endocrinol 1998; 159 : 459–467.
30 Zhou Y., Bellingard V., Feng K.T., McMaster M., Fisher S.J. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. Dev Biol 2003; 263 : 114–125.

31 Pavlov N., Hatzi E., Bassaglia Y., Frendo J.L., Brion D.E., Badet J. Angiogenin distribution in human term placenta, and expression by cultured trophoblastic cells. Angiogenesis 2003 ; 6 : 317–330.
32 Zygmunt M., Hahn D., Munstedt K., Bischof P., Lang U. Invasion of cytotrophoblastic JEG-3 cells is stimulated by hCG in vitro. Placenta 1998 ; 19 : 587–593.
33 Zygmunt M., Herr F., Keller-Schoenwetter S., Kunzi-Rapp K., Münstedt K., Rao C.V. et al. Characterization of human chorionic gonadotropin as a novel angiogenic factor. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 5290–5296.
34 Benirschke K., Kaufmann P. Nonvillous parts and trophoblast invasion. Pathology of the human placenta. New York : Springer-Verlag, 2000.
35 Hubel C.A. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. Proc Soc Exp Biol Med 1999 ; 222 : 222–235.
36 Walsh S.W., Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 1995 ; 80 : 1888–1893.
37 Wang Y., Walsh S.W., Kay H.H. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 946–949.
38 Staff A.C., Halvorsen B., Ranheim T., Henriksen T. Elevated level of free 8-iso-prostaglandin F2alpha in the decidua basalis of women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1211–1215.
39 Staff A.C., Ranheim T., Khoury J., Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in decidua basalis in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 587–592.
40 Davidge S.T. Oxidative stress and altered endothelial cell function in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol 1998 ; 16 : 65–73.
41 Davidge S.T., Hubel C.A., Brayden R.D., Capeless E.C., McLaughlin M.K. Sera antioxidant activity in uncomplicated and preeclamptic pregnancies. Obstet Gynecol 1992 ; 79 : 897–901.
42 Kharb S., Gulati N., Singh V., Singh G.P. Lipid peroxidation and vitamin E levels in preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 1998 ; 46 : 238–240.
43 Kharb S. Vitamin E and C in preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 ; 93 : 37–39.
44 Many A., Hubel C.A., Fisher S.J., Roberts J.M., Zhou Y. Invasive cytotrophoblasts manifest evidence of oxidative stress in preeclampsia. Am J Pathol 2000 ; 156 : 321–331.
45 Hung T.H., Skepper J.N., Charnock-Jones D.S., Burton G.J. Hypoxia-reoxygenation : a potent inducer of apoptotic changes in the human placenta and possible etiological factor in preeclampsia. Circ Res 2002 ; 90 : 1274–1281.
46 Huppertz B., Frank H.G., Kingdom J.C., Reister F., Kaufmann P. Villous cytotrophoblast regulation of the syncytial apoptotic cascade in the human placenta. Histochem Cell Biol 1998 ; 110 : 495–508.
47 Redman C.W., Sargent I.L. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. Placenta 2000 ; 21 : 597–602.
48 Redman C.W., Sargent I.L. The pathogenesis of pre-eclampsia. Gynecol Obstet Fertil 2001 ; 29 : 518–522.
49 Huppertz B., Kingdom J., Caniggia I., Desoye G., Black S., Korr H. et al. Hypoxia favours necrotic versus apoptotic shedding of placental syncytiotrophoblast into the maternal circulation. Placenta 2003 ; 24 : 181–190.
50 Chua S., Wilkins T., Sargent I., Redman C. Trophoblast deportation in pre-eclamptic pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1991 ; 98 : 973–979.
51 Smarason A.K., Sargent I.L., Starkey P.M., Redman C.W. The effect of placental syncytiotrophoblast microvillous membranes from normal and pre-eclamptic women on the growth of endothelial cells in vitro. Br J Obstet Gynaecol 1993 ; 100 : 943–944.
52 Zhong X.Y., Laivuori H., Livingston J.C., Ylikorkala O., Sibai B.M., Holzgreve W. et al. Elevation of both maternal and fetal extracellular circulating deoxyribonucleic acid concentrations in the plasma of pregnant women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 414–419.
53 Knight M., Redman C.W., Linton E.A., Sargent I.L. Shedding of syncytiotrophoblast microvilli into the maternal circulation in pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 632–640.
54 Cockell A.P., Learmont J.G., Smarason A.K., Redman C.W., Sargent I.L., Poston L. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. Br J Obstet Gynaecol 1997 ; 104 : 235–240.
55 Dekker G.A., Sibai B.M. Etiology and pathogenesis of preeclampsia : current concepts. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 1359–1375.
56 Conrad K.P., Benyo D.F. Placental cytokines and the pathogenesis of preeclampsia. Am J Reprod Immunol 1997 ; 37 : 240–249.
57 Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F. et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2004 ; 350 : 672–683.
58 Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y.M. et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 2006 ; 12 : 642–649.
59 Hung T.H., Charnock-Jones D.S., Skepper J.N., Burton G.J. Secretion of tumor necrosis factor-alpha from human placental tissues induced by hypoxia-reoxygenation causes endothelial cell activation in vitro : a potential mediator of the inflammatory response in preeclampsia. Am J Pathol 2004 ; 164 : 1049–1061.
60 Hung T.H., Skepper J.N., Burton G.J. In vitro ischemia-reperfusion injury in term human placenta as a model for oxidative stress in pathological pregnancies. Am J Pathol 2001 ; 159 : 1031–1043.

61 Roberts J.M. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Semin Reprod Endocrinol 1998 ; 16 : 5–15.
62 Khalil R.A., Granger J.P. Vascular mechanisms of increased arterial pressure in preeclampsia : lessons from animal models. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2002 ; 283 : R29–45.
63 Gaber L.W., Spargo B.H., Lindheimer M.D. Renal pathology in pre-eclampsia. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1994 ; 8 : 443–68.
64 Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N.et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest 2003 ; 111 : 707–16.
65 Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S. et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003 ; 111 : 649–58.
66 Luttun A., Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1 : the elusive preeclampsia factor discovered ? J Clin Invest 2003 ; 111 : 600–2.
67 Tsatsaris V., Goffin F., Munaut C., Brichant J.F., Pignon M.R., Noel A. et al. Over expression of the soluble vascular endothelial growth factor receptor (sVEGFR-1) in preeclamptic patients : pathophysiological consequences. J Clin Endoc Metab 2003 ; 88 : 5555–63.
68 Gougos A., St Jacques S., Greaves A., O'Connell P.J., d'Apice A.J., Bühring H.J. et al. Identification of distinct epitopes of endoglin, an RGD-containing glycoprotein of endothelial cells, leukemic cells, and syncytiotrophoblasts. Int Immunol 1992 ; 4 : 83–92.
69 Levine R.J., Lam C., Qian C., Yu K.F., Maynard S.E., Sachs B.P. et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 2006 ; 355 : 992–1005.

Chapitre 4

Comment prédire la prééclampsie ?

F. Bretelle, R. Ledu, J.-B. Haumonté, R. Shojai, C. d'Ercole, L. Boubli

Service de gynécologie-obstétrique, hôpital Nord, 13915 Marseille cedex 20, France

Mots-clés : Prééclampsie ; Prédiction ; Marqueurs prédictifs

Keywords: Preeclampsia; Predictive value

Résumé

Prédire la PE permettrait de progresser dans la compréhension des mécanismes physiologiques responsables de cette pathologie. Cela permettrait également de sélectionner une population à risque et de ce fait simplifier la mise en place d'essais thérapeutiques. Il existe plus de 12 000 articles publiés sur ce thème. L'analyse critique de la littérature montre qu'aucun des tests considérés isolément n'a de valeur prédictive suffisante. En revanche, il semble qu'actuellement la tendance est à une approche combinée utilisant des critères cliniques, échographiques et biologiques.

Abstract

Can we foretell preeclampsia?

Predicting PE would enable a better understanding of the physiological mechanisms responsible for this disease. It would also permit the identification of an at-risk population and consequently ease the set up of clinical trials.

Over 12,000 articles have been published on this subject. Critical review of the literature reveals that none of the investigations, performed individually, bears sufficient predictive value.

However, it appears that the current tendency is to apply a combined approach associating clinical, ultrasonographic and biological factors.

Indroduction

Les tests prédictifs sont nombreux, ils peuvent être basés sur l'interrogatoire (antécédents personnels ou familiaux), sur la clinique (voir chapitre 2), ou encore être paracliniques (tableau 1). Trouver un moyen de prédire la PE permettrait de progresser dans la compréhension des mécanismes physiologiques responsables de cette pathologie. La prédiction de la PE pourrait permettre de proposer une surveillance adaptée. Enfin et surtout, prédire la PE permettra de sélectionner une population à risque et de ce fait simplifiera la mise en place d'essais thérapeutiques.

Sans se vouloir exhaustive, cette revue de la littérature décrira les points les plus importants.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Tableau 1.
Liste non exhaustive des différents tests étudiés pour prédire la PE.

Évaluation de la perfusion placentaire et des résistances vasculaires
Pression artérielle au 2e trimestre, *roll-over test*, perfusion d'angiotensinogène II, holter tensionnel, Doppler
Évaluation endocrinologique de l'unité fœtoplacentaire
hCG, α-fœtoprotéine, estriol, inhibine A, *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A), activine A, *corticotropin-releasing hormone*
Évaluation de la fonction rénale
Acide urique, microalbumine, calciurie, kallikréine urinaire
Évaluation de l'endothélium et du stress oxydatif
Numération plaquettaire, fibronectine, dosage des molécules d'adhésion endothéliales, endothéline, prostacycline, thromboxane, cytokines, homocystéine, lipides sériques, insulinorésistance, anticorps antiphospholipides, inhibiteur de l'activateur du plasminogène, *placenta growth factor*, leptine, hématocrite, antithrombine III, magnésium, calcium, ferritine-transferrine, haptoglobine, marqueurs génétiques

Rappels

Méthodologie générale

La méthodologie des très nombreuses études sur le sujet (> 12 000 dans Medline) est souvent mise en défaut. Un travail récent rappelle les prérequis nécessaires à l'inclusion d'un travail dans une méta-analyse de qualité [1] :

- la validité des tests prédictifs doit être attestée par une étude prospective au sein d'une population sans signe de la maladie au moment de la réalisation du test, la sélection des patientes doit y être claire et adéquate avec en particulier une inclusion consécutive de toutes les patientes ;
- la population doit être décrite précisément avec en particulier l'âge, la gestité, la parité, les facteurs de risque et les maladies intercurrentes ;
- le test de dépistage doit être décrit clairement avec la définition d'un test positif ou négatif et la notion de valeur seuil ;
- l'âge gestationnel où le test a été réalisé doit être précisé ;
- le médecin doit être aveugle aux résultats des autres tests diagnostiques ;
- la cohorte devrait être suivie à plus de 90 %.

Rapport de vraisemblance

L'analyse de la littérature a utilisé les rapports de vraisemblance. Les rapports de vraisemblance (*likelihood ratio* en anglais [LR]) comparent la probabilité d'avoir un test positif (ou négatif) chez les sujets malades à celle d'avoir un test positif (ou négatif) chez les sujets sains :

- rapport de vraisemblance positif : LR^+ = sensibilité/(1 − spécificité) ;
- rapport de vraisemblance négatif : LR^- = (1 − sensibilité)/spécificité.

Un test prédictif est considéré comme intéressant lorsque le LR^+ est > 10 ou que le LR^- est < 0,1. Plus la valeur de LR se rapproche de 1 et moins il a d'intérêt en pratique. Dans ce qui suit, l'intervalle de confiance à 95 % du LR sera fourni entre parenthèses.

Certains éléments, en particulier biologiques, retiennent actuellement l'attention mais aucun ne présente une sensibilité et une valeur prédictive suffisantes pour prendre

place en pratique courante. Ces marqueurs restent donc pour l'instant du domaine de la recherche. Il est impossible d'être exhaustif dans cette revue de la littérature. Aussi, seule la valeur prédictive des plus intéressants d'entre eux sera exposée.

Notion de haut et bas risque

Pour ce qui suit, sauf indication contraire, une femme enceinte est considérée à haut risque de PE si elle a au moins un antécédent de PE sévère de survenue précoce. Les autres sont considérées comme à bas risque.

Holter tensionnel

Il existe peu d'études sur la valeur du holter tensionnel (HLT) en prédiction de la PE. Un travail en a évalué la valeur sur une population de 1102 primipares à bas risque entre 18 et 24 SA [2] et une étude danoise a inclus une population à haut risque : 151 patientes diabétiques insulinodépendantes [3]. La pertinence de ces examens est faible, que ce soit en bas risque (LR^+ = 7,5 [3,2–17,6] et LR^- = 0,8 [0,7–1,0]) ou en haut risque (LR^+ = 2,2 [1,5–3,2] et LR^- = 0,5 [0,3–0,8]).
Le *roll-over test*, qui consistait à comparer la tension artérielle après que la femme s'était tournée sur un côté puis sur l'autre, a été progressivement abandonné après la synthèse décevante de la littérature [4].
Le HLT a été évalué en association avec la réalisation d'un Doppler entre 20 et 22 SA. En cas d'anomalies Doppler (index de résistance [IR] > 0,58), un contrôle était réalisé à 24 SA. Cette association avait une sensibilité (Se) de 58 %, une spécificité (Sp) de 93 % et une valeur prédictive positive (VPP) de 63 % [5]. Le LR^+ de cette stratégie était médiocre : 1,35.

Marqueurs prédictifs biologiques

Pendant longtemps, le recueil de symptômes cliniques a été le seul moyen de détecter précocement la prééclampsie. Puis les travaux se sont dirigés vers des marqueurs biologiques, témoins potentiels de la dysfonction endothéliale.

Anomalie de la réponse oxydative, de l'endothélium et de la fonction rénale

Fibronectine

Parmi 15 études sur cette molécule, une seule, où la fibronectine était prélevée entre 18 et 20 SA, a été retenue par la méta-analyse : le LR^+ y était de 11,1 (3,2–38,4) et le LR^- de 0,7 (0,4–1,1) [6]. Avec une valeur seuil de 3,8 µmol/ml prélevée entre 22 et 26 SA, un autre travail a obtenu des résultats convergents : Se 73 %, Sp 87 %, VPP 29 %, VPN 98 %, respectivement LR^+ = 6,7 et LR^- = 0,3 [7]. Une revue systématique plus récente retient cinq études [8]. La Se était faible (50 %) pour la fibronectine cellulaire avec des Sp de 72 à 96 %, tandis que pour la fibronectine totale la Sp variait de 42 à 94 %.

Acide urique

La valeur prédictive de l'uricémie prélevée avant 25 SA a été étudiée dans une méta-analyse récente ; cinq articles ont été retenus (n = 572 dont 44 PE) [9]. La Se variait de 0 à 55,6 % et la Sp de 76,9 à 94,9 %. Il n'y a à ce jour que peu d'éléments permettant de préciser la valeur prédictive de l'uricémie. Son intérêt dans la prédiction des complications en cas de PE avérée est actuellement largement controversé [10].

Kallikréine

Le LR global pour le dosage de la kallikréine urinaire était de 4,6 (3,4–6,1) pour un résultat positif et de 0,3 (0,2–0,6) pour un résultat négatif [1].

Antiphospholipides

Le LR pour les études concernant les antiphospholipides en population à bas risque était globalement de 6,7 (4,2–10,9) pour un résultat positif et de 0,8 (0,8–0,9) pour un résultat négatif [11].
Le tableau 2 rapporte les études présentant les rapports de vraisemblance les plus élevés pour les marqueurs de la réponse oxydative, de l'endothélium et de la fonction rénale.

> **Actuellement, en pratique courante, aucun des marqueurs de la fonction endothéliale et du stress oxydatif (incluant la fibronectine) ne peut être utilisé dans la prédiction de la PE.**

Marqueurs utilisés dans le dépistage de la trisomie 21

Ces marqueurs sont élevés chez certaines des patientes qui présenteront une complication vasculaire. Les marqueurs sériques du 2e trimestre actuellement utilisés sont l'hormone gonadotrophine chorionique humaine (hCG), l'alpha-fœtoprotéine (αFP) et l'estriol non conjugué (E3). Ces substances sont caractéristiques de la grossesse et leurs taux s'écartent de la moyenne lorsque le fœtus est atteint de trisomie ou d'un spina bifida. Les autres marqueurs utilisés dans les études au 1er trimestre sont la *pregnancy-associated plasma protein A* (PAPP-A), une métalloprotéinase de haut poids moléculaire, l'inhibine A (hormone polypeptidique produite par le placenta). Ces marqueurs ne sont pas encore disponibles en France en routine mais font l'objet de nombreuses publications et devraient prochainement remplacer les marqueurs sériques du 2e trimestre dans le cadre du dépistage de la trisomie 21.
Les patientes avec une αFP élevée au 2e trimestre et dont les fœtus ne présentent pas d'anomalies du tube neural ont un risque plus important de voir survenir une PE, une mort fœtale in utero, un retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou encore un accouchement prématuré. La même observation est faite lorsque l'hCG est élevée [17]. Ces deux marqueurs seraient le reflet précoce d'un dysfonctionnement placentaire. Ces examens possèdent une faible valeur prédictive négative qui rend leur utilisation en dépistage inutile. De surcroît, ces marqueurs sont prélevés trop tardivement au cours de la grossesse pour envisager un éventuel traitement préventif. En revanche, la valeur prédictive positive de 40 % peut faire discuter la mise en place d'une surveillance rapprochée des patientes présentant des taux d'αFP ou d'hCG élevés [18,19].
La méta-analyse de Conde-Agudelo et al. fait le point sur la littérature très abondante relative à ce sujet (22 études, 160 451 patientes) [1]. Onze études ont évalué l'hCG, neuf les taux d'αFP et dix autres ont évalué différents autres peptides (inhibine A, PAPP-A, estriol, *corticotropin-releasing hormone* et activine) [19] au 1er ou au 2e trimestre [20].
Pour des concentrations d'hCG > 2 MoM (multiple de la médiane) et à 2,5, les LR^+ globaux sont de 2,2 (1,7–2,9) et de 1,4 (1,1–1,7) respectivement, et les LR^- de 0,8 (0,8–0,9) et 1,0 (1,0–1,0).
Si l'on considère parmi ces études l'αFP à un seuil de 2 MoM, les LR^+ globaux sont de 1,9 (1,5–2,3) et de 1,0 (0,9–1,0), et de 1,0 (1,0–1,0) pour des valeurs en dessous de ce seuil [21].
Les autres valeurs les plus marquantes sont données dans le tableau 3.

Tableau 2.
Sélection des séries présentant les rapports de vraisemblance les plus élevés.

Auteur [référence]	Marqueurs	Tests positifs (%)	Incidence PE (%)	Âge gestationnel test (SA)	LR$^+$ (IC 95 %)	LR$^-$ (IC 95 %)
Rodriguez [12]	Ca/Cr < 0,04	7	11	24–34	13,7 (4,8–38,5)	0,3 (0,1–0,8)
Millar [13]	IUK/Cr < 200	4	3,9	12–16	245,8 (34,2–1768)	0,2 (0,05–0,6)
Murakami [14]	Homocystéine > 75e percentile	5	0,9	6–12	5,4 (1,6–17,9)	0,8 (0,5–1,2)
Yasuda [15]	aCL	7	2,6	< 13	5,0 (2,6–9,8)	0,7 (0,6–1,0)
Katano [16]	*Positive β2 glycoprotein I-dependent aCL*	0,7	4,3	10	22,1 (5,7–85,7)	0,9 (0,8–1,0)

aCL : anticardiolipine ; Ca/Cr : calcium/créatinine ; IUK/Cr : *inactive urinary kallikreine*/créatinine.

Tableau 3.
Rapport de vraisemblance en population à bas risque pour quelques marqueurs (d'après [1]).

Auteur [référence]	Marqueurs	Incidence PE (%)	Âge gestationnel test (SA)	LR+ (IC 95 %)	LR- (IC 95 %)
Sebire [22]	Inhibine A > 95e percentile	1,2	10–14	6,9 (2,6–18,5)	0,7 (0,4–1,1)
Yaron [23]	PAPP-A < 0,25 MoM	1,7	10–13	5,8 (2,2–15,0)	0,9 (0,8–1,0)

Molécules d'adhésion solubles

Elles s'élèvent de façon précoce et spécifique dans la PE. Clausen et al. retrouvent une élévation plasmatique de VCAM-1s et ICAM-1s environ 3 à 15 semaines avant le début des signes cliniques [24]. Cependant, d'autres auteurs n'ont pas mis évidence ces différences, et s'ils retrouvent une élévation précoce de ICAM-1s, VCAM-1s est en revanche diminuée [25]. Cette diminution serait le témoin d'une anomalie de la placentation. De la même façon, le niveau d'expression de ICAM-1 au niveau du placenta semble plus élevé dans les PE de survenue tardive. La P-sélectine est une molécule qui retient actuellement l'attention en raison de son élévation dès 10–14 SA [26].

ADN fœtal

La présence de cellules fœtales dans la circulation maternelle est un phénomène bien connu, appelé *materno-fetal cell trafficking*. Ces échanges sont augmentés dans la PE. Dans une étude prospective, la présence d'ADN fœtal dans la circulation maternelle détectée par PCR a été évaluée au terme moyen de 15 SA (n = 176 témoins et 88 cas). La présence d'ADN fœtal était 8 fois plus élevée que chez les témoins, OR = 8,3 (2,9–23,4) [27,28]. Cependant, une des limitations importantes de ces études était la restriction au fœtus de sexe masculin ou aux patientes rhésus négatif.
Très récemment un nouveau marqueur, l'IMA (*ischemia-modified albumin*), une protéine élevée précocement dans l'ischémie myocardique, a été retrouvé augmenté dès le1er trimestre chez les patientes qui développent par la suite une PE [29].

Marqueurs prédictifs échographiques

Doppler

La majorité des études s'est située au 2e trimestre de la grossesse. Dans un premier temps il sera réalisé une analyse en fonction du risque, et dans un second temps une analyse en fonction du moment où le Doppler est réalisé.

Doppler en population à bas risque

En population à bas risque, huit études ont été retenues par Conde-Agudelo et al. [1]. Pour un IR > 0,58 et/ou au 90–95e percentile, le LR+ était de 4,2 (3,6–5,1) et le LR- de 0,6 (0,5–0,7). En cas de présence d'un Notch uni- ou bilatéral, le LR+ était de 3,5

(3,1–3,9) et de 6,6 (5,8–7,4) respectivement. Le LR⁻ était de 0,8 (0,7–0,8) dans les deux situations.
Si l'on se limite à la prédiction d'une PE sévère, le LR⁺ pour un Notch unilatéral est de 7,9 (6,1–1,3), de 15,9 (12,9–19,9) pour des Notchs bilatéraux, un test négatif ayant un LR⁻ de 0,5 (0,4–0,7) pour ces deux situations.
Les Dopplers étaient réalisés entre 11 et 26 SA, les LR⁺ variaient de 0,4 à 19,9 au cours du 2e trimestre et de 5,8 à 26,4 auparavant.
Plus récemment, il a été montré que la réalisation d'un Doppler des artères utérines en population à bas risque ne permet de prédire qu'un tiers des PE [30].

> **En conclusion, l'importante variabilité des rapports de vraisemblance au 1er et au 2e trimestre doit faire déconseiller l'utilisation des Dopplers des artères utérines en pratique courante en population à bas risque.**

Doppler en population à haut risque

Dans les études utilisant le même seuil qu'au-dessus, le LR⁺ était de 2,7 et le LR⁻ de 0,4.
Les populations à risque sont très hétérogènes : il peut s'agir de patientes présentant des antécédents de PE ou de RCIU, ou avec des facteurs de risque clinique de PE. Les termes et les antécédents ne sont pas précisés, l'incidence de la PE varie entre 3,8 et 48 %. Les Dopplers ont été réalisés entre 16 et 37 SA.
Avec un Notch uni- ou bilatéral, le LR⁺ est respectivement de 2,4 (1,9–3,1) et 2,8 (1,6–4,8) et le LR⁻ est de 0,6 (0,4–0,7) et 0,6 (0,4–1). Aucune étude n'a concerné la prédiction d'une PE précoce (avant 34 SA).
Le tableau 4 récapitule les LR des différents tests. Au sein des différentes études retenues, l'incidence en bas risque de PE était de 2,5 % (2,5–2,6 %) et de 14,4 % (13,2–15,6 %) en haut risque.
La pertinence du Doppler en population à haut risque semble, d'après cette méta-analyse, moins avérée qu'en bas risque, probablement en raison de l'hétérogénéité des études disponibles.

Tableau 4.
Résumé des rapports de vraisemblance globaux des différentes études concernant le Doppler dans la prédiction de la PE.

	Marqueurs	LR⁺ (IC 95 %)	LR⁻ (IC 95 %)
Bas risque	IR > 0,58 ou > 90–95e percentile	4,2 (3,6–5,1)	0,6 (0,5–0,7)
	Notch unilatéral	3,5 (3,1–3,9)	0,8 (0,7–0,8)
	Notch bilatéral	6,6 (5,8–7,4)	0,8 (0,7–0,8)
	hCG > 2 MoM	2,2 (1,7–2,9)	0,8 (0,8–0,9)
	IUK/Cr < 200	4,6 (3,4–6,1)	0,3 (0,2–0,6)
	Anticorps anticardiolipine	6,7 (4,2–10,9)	0,8 (0,8–0,9)
Haut risque	IR > 0,58 ou > 90–95e percentile	2,7 (2,4–3,1)	0,4 (0,3–0,5)
	Notch unilatéral	2,4 (1,9–3,1)	0,6 (0,5–0,7)
	Notch bilatéral	2,8 (1,6–4,8)	0,6 (0,4–1,0)

IUK/Cr : *inactive urinary kallikreine*/créatinine.

Le Doppler des artères utérines n'a pas d'utilité en population à haut risque. Dans ce cas, le Doppler pourra être proposé lors de l'échographie morphologique et contrôlé à 1 mois en cas de résultat anormal.

Doppler précoce

L'utilisation du Doppler des artères utérines au 1er trimestre a fait l'objet de nombreuses publications. Ces études ont montré des performances inférieures à l'examen réalisé au 2e trimestre. La sensibilité globale n'excède pas 30 % en moyenne [30–33]. En revanche, la sensibilité atteint 60 % dans la prédiction des formes sévères et précoces. Il semble que des anomalies du flux des artères utérines peuvent être décelées dès 9 SA [34]. Le Doppler des artères utérines a ensuite été utilisé en association avec d'autres marqueurs et ces associations sont envisagées plus loin dans ce chapitre.

Le Doppler des artères utérines au 1er trimestre ne doit pas être réalisé systématiquement car son intérêt n'est pas démontré en pratique courante.

L'analyse de la littérature montre donc qu'il n'existe pas actuellement de moyens cliniques ou paracliniques pour prédire la PE, que ce soit en bas ou haut risque. De surcroît, une étude française récente n'a pas mis en évidence de différence entre deux groupes de patientes randomisées soit pour bénéficier d'un Doppler utérin (20 et 24 SA) et de l'aspirine si celui-ci était anormal, soit pour ne pas avoir de Doppler utérin [34].

Associations de marqueurs

Comme un seul marqueur, qu'il soit clinique ou paraclinique, ne permet pas de prédire le risque de PE [35], la recherche actuelle s'oriente vers l'association de plusieurs marqueurs.

Association de marqueurs biologiques

Association de marqueurs polymorphes

Une association entre les profils des modifications de la leptine, du facteur de croissance placentaire (PlGF), de l'activateur de l'inhibiteur du plasminogène (PAI) : rapport PAI-1/PAI-2, et de l'acide urique pourrait permette de prédire la survenue d'une PE [36]. Cependant, en comparaison avec le reste de la littérature, l'intérêt de cette association reste à démontrer (LR^+ de 6,6 et LR^- de 0,15 pour le rapport entre la leptine et le PlGF).

Facteurs angiogéniques

Dans une étude de cohorte, l'observation de la réduction du facteur placentaire au 1er trimestre et de l'augmentation de son inhibiteur *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) semble intéressante [37,38]. Le sFlt-1 était augmenté dès 5 SA, tandis que le PlGF diminuait dès 13 SA.
À partir de cette même cohorte (72 PE avant 32 SA, 120 PE à terme, 120 RCIU, 120 grossesses normales), les données ont été ré-analysées en incluant le dosage de l'endogline. L'association d'un rapport élevé entre sFlt-1 et PlGF avec une élévation de l'endogline soluble augmente de manière considérable le risque de PE (OR = 31,6 [10,7–93,4]) [39]. Ces données ont été également retrouvées dans une étude prospective longitudinale au sein d'une population (70 témoins, 5 PE avant 34 SA et 7 PE après 34 SA) présentant au moins un risque de PE avant 24 SA (22–36 SA) [40]. Cependant, dans ce dernier travail, la notion du caractère prédictif est remise en question par l'hétérogénéité du moment du prélèvement.

L'excrétion urinaire de ces facteurs angiogéniques a été évaluée dans plusieurs études. Il existe une augmentation de l'excrétion du VEGF, une élévation du sFlt-1 et une diminution du PlGF lorsque la PE est cliniquement présente [41]. Ces marqueurs urinaires ont également été étudiés dans le cadre de l'étude sur la prévention de la PE par le calcium qui montre que la diminution urinaire du PlGF entre 21 et 32 SA est associée étroitement au risque de PE [42].

Association de critères échographiques

La valeur prédictive de l'association des Dopplers au 1er trimestre à la mesure du volume placentaire estimé en échographie 3D a été évaluée (348 nullipares et 16 PE dont 6 avant 32 SA) par une étude longitudinale prospective [43]. Le volume placentaire était diminué chez les patientes qui développeraient une PE. La Se de l'association des Dopplers au volume utérin était de 83,3 % avant 32 SA, la Sp était de 0,93 et la VPP de 17,9. Si au moins l'un des deux paramètres était anormal, le LR^+ atteignait 11,9.

Association de critères cliniques, biologiques et échographiques

Très récemment, l'association des caractéristiques maternelles et des Dopplers utérins a été évaluée [44]. En cas de PE avant 34 SA, l'intégration des caractéristiques maternelles ne modifiait pas le résultat, après 34 SA ce modèle augmentait significativement la prédiction de la PE (AUC 0,798 vs 0,712, $p < 0{,}0001$) ($LR^+ = 14{,}5$ et $LR^- = 0{,}73$) pour un taux de faux positifs de 5 % en approche combinée. Lorsque seuls les critères maternels étaient utilisés, les résultats étaient moins probants : $LR^+ = 6{,}6$ et $LR^- = 0{,}63$.

Cette même approche a été employée avec les Dopplers au 1er trimestre (5041 témoins et 107 PE) : pour un taux de faux positifs de 10 % la Se était de 61,7 % pour toutes les PE, et de 81,8 % pour les PE avant 34 SA, les LR^+ étaient respectivement de 6,1 et de 8,1 [45].

Récemment, l'étude de la fonction cardiaque maternelle en association avec la réalisation d'un Doppler des artères utérines entre 11 et 14 SA (mesure des index de pulsatilité [IP]) et la pression artérielle moyenne (PAM) a été réalisée au sein d'une population à bas risque de nullipares [46]. L'analyse par régression logistique montre que la PAM (OR = 1,15 [1,09–1,22]), la fraction d'éjection (OR = 1,03 [1,03–1,07]) et l'IP des artères utérines (OR = 4,26 [2,03–8,95]) étaient des facteurs indépendants pour la prédiction de la PE.

L'étude de Yu et al. sur une vaste population ($n = 32\,157$ avec 612 PE dont 144 nécessitant un accouchement avant 34 SA) a évalué un modèle intégrant les Dopplers des artères utérines (18–24 SA) et des facteurs de risque tels que l'ethnie, le tabagisme et les antécédents [44]. Avec un taux de faux positifs de 5 %, la Se est de 73 % et la Sp de 95 % ($LR^+ = 14{,}6$). Ce modèle de régression logistique a été appliqué dans une étude prospective sur une population de 152 patientes dont 16 PE [47] : pour la détection de la PE, quel que soit le terme, la Se était de 18, 50 et 62 % pour des taux de faux positifs respectivement de 5, 10 et 20 %.

Le développement d'un nomogramme utilisant des Dopplers au 2e trimestre et des facteurs de risque maternel et caractéristiques des patientes a été récemment publié. Les résultats sont intéressants car réalisés à partir des pratiques françaises et sur une population non sélectionnée (ce nomogramme devrait être prochainement disponible sur www.ecsvd.org/nomogram.html) [48].

Enfin, une approche associant de surcroît des facteurs plasmatiques a été étudiée [49]. Dans le groupe PE, le Doppler des artères utérines et les taux plasmatiques de PAPP-A, β-hCG libre, activine A et inhibine A étaient augmentés significativement. Le taux de détection de la PE, pour un taux de faux positifs de 5 %, était de 50 % par le Doppler

des artères utérines, 5 % par la PAPP-A, 10 % par la β-hCG libre, 35 % par l'inhibine A et 44 % par l'activine A. La combinaison de ces différents facteurs permet de détecter 75 et 92 % des patientes qui développeront une PE (pour des taux de faux positifs de 5 et 10 % respectivement).

Ce modèle a été réutilisé par la même équipe avec d'autres variables et avec des résultats intéressants. Le taux de *placental protein-13* (PP-13) au 1er trimestre a été testé en association avec le Doppler des artères utérines entre 11 et 14 SA (*n* = 290 témoins et 47 PE) [50]. La PP-13 est diminuée au 1er trimestre dans le sérum de patientes développant une PE (AUC 0,91 ; Se 0,9 ; Sp 0,79 ; LR+ 4,28) [51]. L'approche combinant le dosage de PP-13 et les Dopplers au 1er trimestre permettait de détecter 90 % des PE avant 34 SA (pour un taux de faux positifs de 6 %) [50].

Une approche combinée (dosage des facteurs angiogéniques et Dopplers utérins) a fait l'objet de plusieurs études [52,53]. Au sein d'une population non sélectionnée (*n* = 3348 patientes témoins comparées à 113 femmes qui ont développé une PE dont 33 sévères et 25 avant 34 SA), les Dopplers des artères utérines et le dosage plasmatique du PlGF et du *soluble vascular endothelial growth factor* (sVEGF-1) ont été réalisés entre 22 et 26 SA. L'association des Dopplers pathologiques à une ascension du PlGF augmentait le risque de développer une PE sévère (OR = 43,8 [18,5–103,9]). Le LR+ de cette association était de 7,53 (5,27–10,75) pour la PE et de 18,5 pour la PE avant 34 SA [52]. Le dosage du sVEGF-1 n'apportait pas d'élément complémentaire à la prédiction de la PE.

Dans une autre étude, les facteurs angiogéniques (PlGF et sFlt-1) ont été dosés au moment de la survenue de la PE (âge gestationnel inhomogène) [53]. La Se était de 89,5 et la Sp de 0,95 (LR+ = 17,9) pour la prédiction d'une PE après 32 SA (*n* = 76 témoins et 19 PE avant 32 SA). Une association des dosages de PP-13 et de PAPP-A aux Dopplers utérins au 2e trimestre a été effectuée (446 témoins et 44 cas de PE avant 35 SA) [54]. Avec une Sp de 0,80, on retrouvait une Se respectivement de 0,50, 0,23 et 0,76 pour PP-13, PAPP-A et *pulsability index* (PI) (PE précoces), et de 0,44, 0,24 et 0,73 pour toutes les PE. La combinaison de PP-13 et des Dopplers par une analyse en régression logistique montre les gains suivants : AUC = 0,84 (0,78–0,90 ; $p < 0,001$ vs PP-13 seul). L'association du dosage de PAPP-A au Doppler donne une AUC de 0,82 (0,76–0,90 ; $p < 0,001$ vs PAPP-A seul). La combinaison de PAPP-A au dosage de PP-13 et des Dopplers n'augmente pas la Se. La pertinence du dosage de PP-13 au 1er trimestre était améliorée par l'analyse des Dopplers au 2e trimestre [54].

Conclusion

De multiples voies de recherche sont en cours actuellement. Les nouveaux marqueurs et associations prédictives devront être validés sur de vastes cohortes prospectives avant d'être appliqués en pratique.

> **En pratique, il n'existe aucun moyen de prédire la survenue d'une prééclampsie, que ce soit en population à bas ou haut risque. La plupart des marqueurs qui ont été cités ne se réalisent pas en routine en France pour le moment. Il est possible de réaliser des Dopplers au 1er ou au 2e trimestre afin de rassurer les patientes à risque. En revanche, un résultat anormal n'a pas une valeur prédictive positive suffisante.**

Références

Bases de données : Medline, PubMed
Période d'interrogation : sans limites

1 Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol 2004; 104 : 1367–91. NA.
2 Higgins J.R., Walshe J.J., Halligan A., O'Brien E., Conroy R., Darling M.R. Can 24-hour ambulatory blood pressure measurement predict the development of hypertension in primigravidae? Br J Obstet Gynaecol 1997; 104 : 356–62. NA.
3 Lauszus F.F., Rasmussen O.W., Lousen T., Klebe T.M., Klebe J.G. Ambulatory blood pressure as predictor of preeclampsia in diabetic pregnancies with respect to urinary albumin excretion rate and glycemic regulation. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80 : 1096–103. NA.
4 Conde-Agudelo A., Lede R., Belizan J. Evaluation of methods used in the prediction of hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol Surv 1994; 49 : 210–22.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 4	Tot : 5

5 Benedetto C., Valensise H., Marozio L., Giarola M., Massobrio M., Romanini C. Two-Stage Screening Test for Pregnancy-Induced Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol 1998; 92 : 1005–11. NA.
6 Dreyfus M., Baldauf J.J., Ritter J., Van Cauwenberg J.R., Hardy A., Foidart J.M. The prediction of preeclampsia : reassessment of clinical value of increased plasma levels of fibronectin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998; 78 : 25–8. NA.
7 Chavarria M.E., Lara-Gonzalez L., Gonzalez-Gleason A., Sojo I., Reyes A. Maternal plasma cellular fibronectin concentrations in normal and preeclamptic pregnancies : a longitudinal study for early prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002; 187 : 595–601. NA.
8 Leeflang M.M., Cnossen J.S., van der Post J.A., Mol B.W., Khan K.S., ter Riet G. Accuracy of fibronectin tests for the prediction of pre-eclampsia : a systematic review. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007; 133 : 12–9. NA.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 3

9 Cnossen J.S., de Ruyter-Hanhijärvi H., van der Post J.A., Mol B.W., Khan K.S., ter Riet G. Accuracy of serum uric acid determination in predicting pre-eclampsia : a systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2006; 85 : 519–25.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

10 Thangaratinam S., Ismail K.M., Sharp S., Coomarasamy A., Khan K.S. Tests in Prediction of Pre-eclampsia Severity review group. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia : a systematic review. BJOG 2006; 113 : 369–78. NA.
11 Branch D.W., Porter T.F., Rittenhouse L., Caritis S., Sibai B., Hogg B., et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001; 184 : 825–32. NA.
12 Rodriguez M.H., Masaki D.I., Mestman J., Kumar D., Rude R. Calcium/creatinine ratio and microalbuminuria in the prediction of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988; 159 : 1452–5. NA.
13 Millar J.G., Campbell S.K., Albano J.D., Higgins B.R., Clark A.D. Early prediction of preeclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. Br J Obstet Gynaecol 1996; 103 : 421–6. NA.
14 Murakami S., Matsubara N., Saitoh M., Miyakaw S., Shoji M., Kubo T. The relation between plasma homocysteine concentration and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism in pregnant women. J Obstet Gynaecol Res 2001; 27 : 349–52. NA.
15 Yasuda M., Takakuwa K., Tokunaga A., Tanaka K. Prospective studies of the association between anticardiolipin antibody and outcome of pregnancy. Obstet Gynecol 1995; 86 : 555–9. NA.
16 Katano K., Aoki A., Sasa H., Ogasawara M., Matsuura E., Yagami Y. Beta 2-Glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies as a predictor of adverse pregnancy outcomes in healthy pregnant women. Hum Reprod 1996; 11 : 509–12. NA.
17 van Rijn M., van der Schouw Y.T., Hagenaars A.M., Visser G.H.A., Christiaens G.C. Advserse obstetric outcome in low and high risk pregnnacies : predictive value of maternal serum screening. Obstet Gynecol 1999; 94 : 929–34. NA.
18 Walton D.L., Norem C.T., Schoen E.J., Ray T., Colby C.J. Second trimester serum chorionic gonadotrophin concentrations and complications and outcome of pregnancy. N Engl J Med 1999; 341 : 2033–38. NA.
19 Muller F., Savey L., Le Fiblec B., Bussieres L., Ndayizamba G., Colau J.C., et al. Maternal serum human chorionic gonadotropin level at fifteen weeks is a predictor for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996; 175 : 37–40. NA.
20 Salomon L.J., Benattar C., Audibert F., Fernandez H., Duyme M., Taieb J., et al. Severe preeclampsia is associated with high inhibin A levels and normal leptin levels at 7 to 13 weeks into pregnancy Am J Obstet Gynecol 2003; 189 : 1517–22. NA.
21 Milunsky A., Jick S.S., Bruell C.L., MacLaughlin D.S., Tsung Y.K., Jick H., et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alphafetoprotein screening in singleton pregnancies : new epidemiologic data. Am J Obstet Gynecol 1989; 161 : 291–7. NA.
22 Sebire N.J., Roberts L., Noble P., Wallace E., Nicolaides K.H. Raised maternal serum inhibin. A concentration at 10 to 14 weeks of gestation is associated with preeclampsia. BJOG 2000; 107 : 795–7. NA.
23 Yaron Y., Heifetz S., Ochshorn Y., Lehavi O., Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. Prenat Diagn 2002; 22 : 778–82. NA.

24 Clausen T., Djurovic S., Brosstad F.R., Berg K., Henriksen T. Altered circulating levels of adhesion molecules at 18 weeks gestation among women with eventual preeclampsia : indicators of disturbed placentation in absence of evidence of endothelial dysfunction ? Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 321–5. NA.
25 Oyama R. The relationship between the level of expression of intercellular adhesion molecule-1 in placenta and onset of preeclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2001 ; 27 : 147–54. NA.
26 Bosio P.M., Cannon S., McKenna P.J., O'Herlihy C., Conroy R., Brady H. Plasma P-selectin is elevated in the first trimester in women who subsequently develop pre-eclampsia. BJOG 2001 ; 108 : 709–715. NA.
27 Cotter A.M., Martin C.M., O'leary J.J., Daly S.F. Increased fetal DNA in the maternal circulation in early pregnancy is associated with an increased risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 : 515–20.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

28 Cotter A.M., Martin C.M., O'Leary J.J., Daly S.F. Increased fetal RhD gene in the maternal circulation in early pregnancy is associated with an increased risk of pre-eclampsia. BJOG 2005 ; 112 : 584–7. NA.
29 Papageorghiou A.T., Prefumo F., Leslie K., Gaze D.C., Collinson P.O., Thilaganathan B. Defective endovascular trophoblast invasion in the first trimester is associated with increased maternal serum ischemia-modified albumin. Hum Reprod 2008 ; 23 : 803–6. NA.
30 Pilalis A., Souka A.P., Antsaklis P., Basayiannis K., Benardis P., Haidopoulos D., et al. Screening for pre-eclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. Acta Obstet Gynecol Scand 2007 ; 86 : 530–4. NA.
31 Martin A.M., Bindra R., Curcio P., Cicero S., Nicolaides K.H. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation Ultrasound Obstet Gynecol 2001 ; 18 : 583–6. NA.
32 Gómez O., Martínez J.M., Figueras F., Del Río M., Borobio V., Puerto B., et al. Uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation to screen for hypertensive disorders and associated complications in an unselected population. Ultrasound Obstet Gynecol 2005 ; 26 : 490–4.
33 Staboulidou I., Soergel P., Schippert C., Hertel H., Hillemanns P., Scharf A. The significance of uterine notching in Doppler sonography in early pregnancy as a predictor for pathologic outcome of the pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2007 ; 276 : 21–8. NA.
34 Subtil D., Goeusse P., Houfflin-Debarge V., Puech F., Lequien P., Breart G., et al. Randomised comparison of uterine artery Doppler and aspirin (100 mg) with placebo in nulliparous women : the Essai Régional Aspirine Mère-Enfant study (Part 2). BJOG 2003 ; 110 : 485–91. NA.
35 Roberts J.M., Cooper D.W. Pathogenesis and genetics of preeclampsia. Lancet 2001 ; 357 : 53–6. NA.
36 Chappell L.C., Seed P.T., Briley A., Kelly F.J., Hunt B.J., Charnock-Jones D.S., et al. A longitudinal study of biochemical variables in women at risk of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 127–36. NA.
37 Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., Lim K.H., England L.J., Yu K.F., et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med 2004 ; 350 : 672–83.

Cr : 2	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 3	Tot : 5

38 Thadhani R., Mutter W.P., Wolf M., Levine R.J., Taylor R.N., Sukhatme V.P., et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. J Clin Endocrinol Metab 2004 ; 89 : 770–5. NA.
39 Levine R.J., Lam C., Qian C., Yu K.F., Maynard S.E., Sachs B.P., et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. N Engl J Med 2006 ; 355 : 992–1005.

Cr : 2	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 4	Tot : 6

40 Moore Simas T.A., Crawford S.L., Solitro M.J., Frost S.C., Meyer B.A., Maynard S.E. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 244.e1–8.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

41 Buhimschi C.S., Magloire L., Funai E., Norwitz E.R., Kuczynski E., Martin R., et al. Fractional excretion of angiogenic factors in women with severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 1103–13. NA.
42 Levine R.J., Thadhani R., Qian C., Lam C., Lim K.H., Yu K.F., et al. Urinary placental growth factor and risk of preeclampsia. JAMA 2005 ; 293 : 77–85. NA.
43 Rizzo G., Capponi A., Cavicchioni O., Vendola M., Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008 ; 138 : 147–51. NA.
44 Yu C.K., Smith G.C., Papageorghiou A.T., Cacho A.M., Nicolaides K.H. Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. An integrated model for the prediction of preeclampsia using maternal factors and uterine artery Doppler velocimetry in unselected low-risk women. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 429–36.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 3	Tot : 6

45 Plasencia W., Maiz N., Bonino S., Kaihura C., Nicolaides K.H. Uterine artery Doppler at 11 + 0 to 13 + 6 weeks in the prediction of pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007 ; 30 : 742–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 3	Tot : 4

46 Khaw A., Kametas N.A., Turan O.M., Bamfo J.E., Nicolaides K.H. Maternal cardiac function and uterine artery Doppler at 11–14 weeks in the prediction of pre-eclampsia in nulliparous women. BJOG 2008; 115 : 369–76.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 3

47 Simonazzi G., Vicenzi C., Rizzo M.A., Farina A., Gabrielli S., Arcelli D., et al. Prospective evaluation of the risk of pre-eclampsia using logistic regression analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 30 : 312–7.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

48 Deis S., Rouzier R., Kayem G., Masson C., Haddad B. Development of a nomogram to predict occurrence of preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008; 137 : 146–51.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 3

49 Spencer K., Yu C.K., Savvidou M., Papageorghiou A.T., Nicolaides K.H. Prediction of pre-eclampsia by uterine artery Doppler ultrasonography and maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A, free beta-human chorionic gonadotropin, activin A and inhibin A at 22 + 0 to 24 + 6 weeks'gestation. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27 : 658–663. NA.

50 Nicolaides K.H., Bindra R., Turan O.M., Chefetz I., Sammar M., Meiri H., et al. A novel approach to first-trimester screening for early pre-eclampsia combining serum PP-13 and Doppler ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2006; 27 : 13–7. NA.

51 Chafetz I., Kuhnreich I., Sammar M., Tal Y., Gibor Y., Meiri H., et al. First-trimester placental protein 13 screening for preeclampsia and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2007; 197 : 35.e1–7.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 3

52 Espinoza J., Romero R., Nien J.K., Gomez R., Kusanovic J.P., Goncalves L., et al. Identification of patients at risk for early onset and or severe preeclampsia with the uses of uterine artery Doppler velocymetry and placental growth factor. Am J Obstet Gynecol 2007; 196 : 326.e1–13.

Cr : 2	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 3	Tot : 5

53 Crispi F., Llurba E., Domínguez C., Martín-Gallán P., Cabero L., Gratacós E. Predictive value of angiogenic factors and uterine artery Doppler for early- versus late-onset pre-eclampsia and intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2008; 31 : 303–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

54 Spencer K., Cowans N.J., Chefetz I., Tal J., Meiri H. First-trimester maternal serum PP-13, PAPP-A and second-trimester uterine artery Doppler pulsatility index as markers of preeclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29 : 128–34. NA.

Chapitre 5

Placenta de la prééclampsie : lésions anatomiques et corrélations anatomocliniques

P. Marcorelles

Service d'anatomie et cytologie pathologique, pôle biologie-pathologie, hôpital Morvan, CHU, 29609 Brest cedex, France

Mots-clés : Pathologie placentaire ; Infarctus ; Prééclampsie ; Lésions vasculaires placentaires

Keywords: Placental Diseases; Preeclampsia; Vascular placental lesions

Résumé

L'examen anatomopathologique du placenta rentre dans le bilan de la prééclampsie puisqu'il permet d'examiner facilement l'organe essentiel.
Les lésions caractéristiques sont les lésions vasculaires placentaires mais aucune n'est obligatoire, ni spécifique. Elles sont d'autant plus évocatrices que multiples.
Les lésions vasculaires comportent l'atteinte microscopique des vaisseaux de la plaque basale appelée athérose, liée à la non-transformation gravidique des artères utéroplacentaires, et ses conséquences : infarctus, hématome décidual basal et toutes les lésions hypoxiques microscopiques du tissu placentaire. Elles se voient surtout dans les formes sévères et précoces et sont alors habituellement associées à une hypotrophie placentaire et à un retard de croissance intra-utérin. Les anomalies sont cependant inconstantes d'autant plus que l'apparition de la maladie a été tardive pendant la grossesse. Les lésions vasculaires sont de même aspect en cas de thrombophilie maternelle. Des lésions inflammatoires chroniques à type de villite ou d'intervillite sont parfois associées.
La sévérité de l'atteinte placentaire est corrélée aux formes cliniques sévères de début précoce.
Une atteinte placentaire sévère dans une forme modérée ou de révélation tardive doit faire rechercher une autre pathologie pouvant entraîner une hypoxie chronique ou des lésions de type vasculaire.

Abstract

Placenta and preeclampsia
The histopathological examination of the placenta is part of the investigational workout since it is a convenient method of examining the central organ involved in the disease process.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Characteristic lesions are the vascular placental lesions, and even though their discovery is neither necessary nor specific, they become all the more suggestive of the disease as they are found to be numerous.
These vascular lesions are characterized by a microscopic involvement of the basal layer also termed atherosis, associated with uteroplacental artery displasia and its consequences : Infarction, retroplacental haematoma plus all other microscopic injuries of the placenta.
These are mainly found in the severe forms of the disease and are usually associated with a placental underdevelopment and IUGR.

Indroduction

L'examen anatomopathologique placentaire est un examen simple dans le bilan de la prééclampsie (PE). Il permet de faire le point sur les lésions anatomiques, de corréler celles-ci à la clinique et aux données échographiques et de chercher d'autres pathologies (voir mémento en fin de chapitre). Plusieurs types de lésions anatomiques peuvent être présents.

Lésions vasculaires placentaires

La lésion majeure est l'absence de modification gravidique des vaisseaux utéroplacentaires, ou artériopathie déciduale, qui se traduit sur le plan morphologique par les lésions dites d'athérose des vaisseaux (par analogie avec l'athérome) et par l'excès de trophoblaste dans la plaque basale [1,2].
Les autres lésions vasculaires découlent de cette pathologie et sont : l'infarctus, l'hématome décidual basal, l'ensemble des lésions microscopiques qui regroupent la fibrose des villosités terminales, l'augmentation des amas syncytiaux, l'augmentation du trophoblaste extravilleux, l'augmentation du nombre d'érythroblastes nucléés et les dépôts d'hémosidérine dans la plaque basale [3].

Artériopathie déciduale

Elle découle de la non-transformation des vaisseaux utéroplacentaires avec, sur le plan microscopique, deux types de lésions : la persistance anormale de trophoblaste dans la plaque basale et l'athérose des vaisseaux déciduaux [4,5].
Lors de la mise en place du placenta, la paroi musculaire des artères utéroplacentaires est normalement transformée, dans sa portion endométriale et myométriale, en une paroi flasque par le trophoblaste extravillositaire [4,5]. Ce trophoblaste est présent au 1er trimestre dans les lumières vasculaires et dans la paroi des vaisseaux et remplace le revêtement endothélial. Une première phase d'invasion a lieu avant 10 SA, puis une deuxième phase de migration vers 18 SA. Dans une grossesse normale, à ces termes précoces, le nombre d'artères utéroplacentaires comportant du trophoblaste endovasculaire est supérieur à celui trouvé dans des placentas de femmes ayant déjà eu une PE, mais l'invasion peut être circonférentielle ou partielle, ce qui peut expliquer des différences d'une étude à l'autre [4,6].
Dans une grossesse normale, tous les vaisseaux endométriaux et 75 % des vaisseaux au niveau du myomètre sont transformés. L'invasion trophoblastique n'est pas un phénomène uniforme mais variable d'une artère à l'autre et d'un segment à l'autre d'une même artère [4,5]. La portion intradéciduale des artères est toujours beaucoup plus transformée que la portion intramyométriale du fait d'une plus grande invasion trophoblastique. Meekins et al. ont étudié ces vaisseaux en cas de PE sévère sur des biopsies du lit placentaire réalisées lors de césariennes, et ils ont montré que moins de la moitié des vaisseaux endométriaux et moins de 20 % des vaisseaux myométriaux sont alors transformés [6]. Redline et al. ont montré qu'il existe dans les placentas de

PE une augmentation du trophoblaste extravillositaire dans la décidue en fin de grossesse : ceci est la conséquence repérable en morphologie de la non-acquisition par le trophoblaste du phénotype invasif du fait de l'hypoxie ambiante [2]. L'insuffisance de transformation gravidique des vaisseaux conduit à une insuffisance placentaire et à un RCIU, sans obligatoirement un tableau clinique de PE [4,7,8].

À l'examen anatomopathologique du placenta, seule la portion intradéciduale des vaisseaux est facilement visible. La recherche des artères utéroplacentaires peut se faire sur les prélèvements placentaires habituels. Plusieurs techniques ont été proposées car cette recherche n'est positive que dans 20 % des cas dans des séries de PE avérée [9,10]. Ceci s'explique par le fait que l'aspect de quelques artères n'est pas représentatif car un placenta en comporte entre 100 et 150, et que la portion intradéciduale des artères n'est que très partiellement visible, car restée en place dans l'utérus. De plus, l'aspect varie d'une zone à l'autre et change de façon segmentaire sur une même artère comme dans les grossesses normales [5,9]. Certains auteurs ont montré que l'artériopathie déciduale était retrouvée surtout sur les vaisseaux de la décidue des membranes réfléchies [11].

En microscopie, l'artériopathie déciduale comporte une persistance des fibres musculaires de la média, une désorganisation segmentaire et une hyperplasie de la média avec, parfois, une hyperplasie intimale ainsi qu'une athérose (figure 1) [6]. Ce type d'anomalies n'est cependant pas spécifique et a aussi été décrit dans des retards de croissance sans PE [9]. Une étude a montré, en cas de PE, la persistance de bouchons trophoblastiques dans les vaisseaux déciduaux au 3e trimestre de la grossesse [12].

L'athérose se définit par la présence de macrophages chargés de lipides dans la paroi vasculaire des artères déciduales. Les lipides sont de même type que ceux qui se déposent dans l'athérome [13]. S'y associent des dépôts fibrinoïdes et un infiltrat inflammatoire

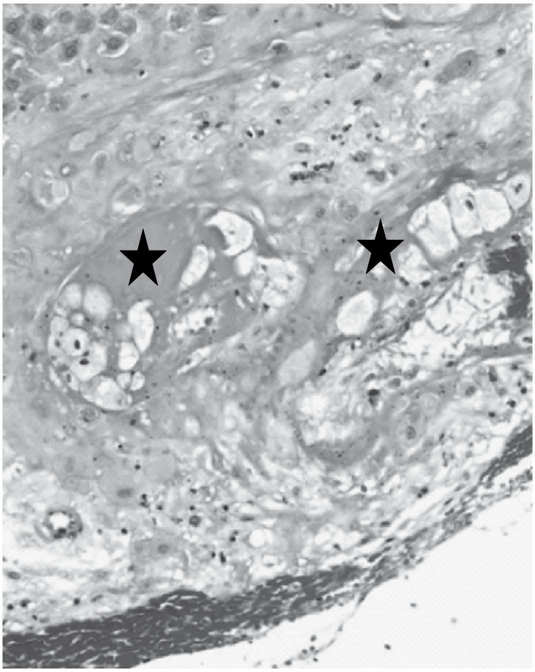


Figure 1. Plaque basale avec artériopathie déciduale. Les vaisseaux (repérés par une étoile) comportent des lésions d'athérose : de nombreux histiocytes spumeux sont présents. Quelques cellules inflammatoires sont situées autour des vaisseaux (HES × 200).

lymphocytaire périvasculaire formé de lymphocytes T. L'étude en microscopie électronique a montré des altérations endothéliales qui sont le point de départ des lésions [4]. L'athérose n'est pas spécifique de la PE [9,14], elle est décrite aussi, entre autres, dans des retards de croissance et le syndrome des antiphospholipides ; mais jamais dans une grossesse normale [7,9,15]. Elle peut être présente très tôt puisqu'elle a été décrite à 12 SA [16].
L'artériopathie déciduale entraîne une hypoperfusion du placenta et une insuffisance placentaire. L'insuffisance de perfusion peut facilement s'accompagner d'un vasospasme, d'une thrombose surajoutée : c'est l'infarctus [6].
L'hypoperfusion du placenta entraîne aussi une accélération de la maturation microscopique du parenchyme avec augmentation des amas syncytiaux, excès de fibrine et hypoplasie des villosités (figure 2) [15,16].

Infarctus

L'infarctus correspond à l'ischémie d'un territoire villositaire bien limité par occlusion d'une artère utéroplacentaire. Les infarctus peuvent être multiples, d'âges différents, être transfixiants ou limités à la plaque basale [17]. Il faut distinguer les infarctus de topographie marginale ou périphérique, qui n'ont pas de signification pathologique, des infarctus de topographie centrale qui concernent le parenchyme fonctionnel et sont pathologiques (figure 3).
Leur aspect macroscopique varie avec leur ancienneté : les infarctus aigus récents sont rouge sombre, les infarctus anciens sont de couleur blanche, indurés à limite nette (figure 4). Ils peuvent être remaniés par une thrombose adjacente [2]. Il est important d'évaluer leur volume en pourcentage de la masse placentaire pour juger de leur retentissement sur la croissance fœtale. L'existence d'infarctus dans un placenta qui n'est pas à terme est pathologique [8]. Une étude systématique de 500 placentas d'accouchements consécutifs a montré dans 10 % des cas un infarctus, mais marginal dans 90 % des observations, et non retenu comme anormal [8]. Salafia et Pijnenborg retiennent comme pathologiques des infarctus multiples ou de topographie centrale [4,7]. Un infarctus marginal isolé et mesurant jusqu'à 3 cm de diamètre n'a pas de signification clinique [18].

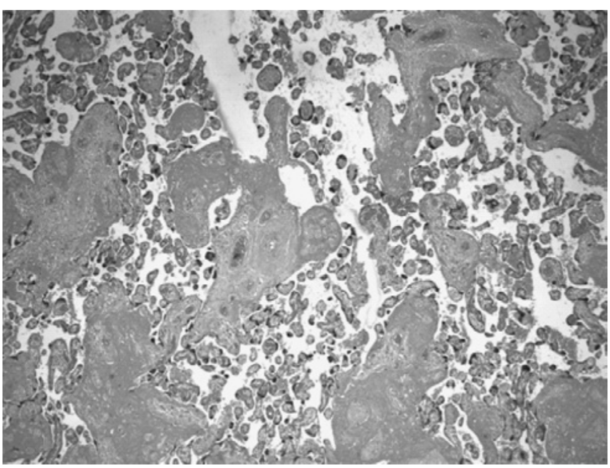


Figure 2. Défaut de développement villositaire, conséquence de l'hypoxie chronique : les villosités sont hypoplasiques et raréfiées (HES × 40).

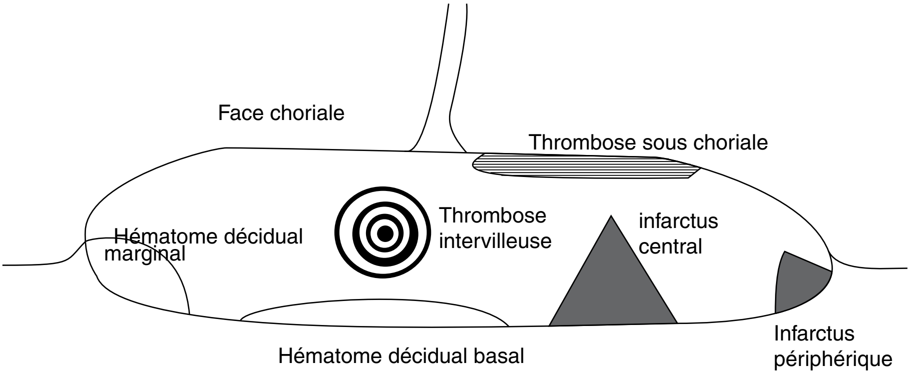


Figure 3. Topographie des lésions placentaires vasculaires.

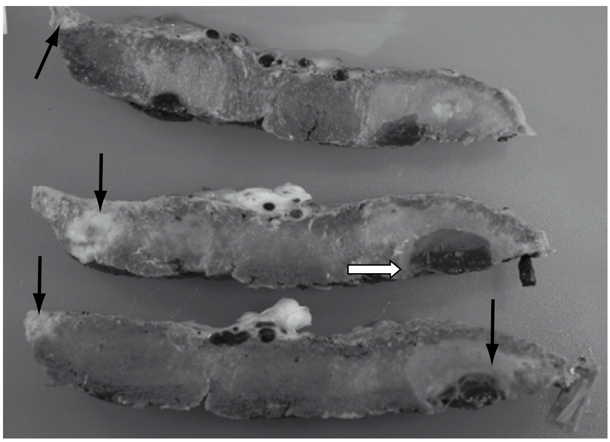


Figure 4. Placenta à la coupe : multiples infarctus d'âges différents. Celui en regard de l'hématome décidual basal le plus volumineux (indiqué par une flèche pleine) est récent.

Hématome décidual basal

Il correspond à une hémorragie secondaire à la rupture d'une artère utéroplacentaire entraînant un saignement entre le placenta et l'utérus. Il faut distinguer l'hématome décidual marginal, qui correspond à un décollement placentaire et s'étend de proche en proche, et l'hématome décidual basal qui est une pathologie primitive des vaisseaux utéroplacentaires. Quand l'hématome est ancien, la face basale du placenta comporte une cupule, un caillot organisé et un infarctus en regard. Quand l'hématome est récent, il peut ne pas y avoir de trace sur la face basale du placenta à l'examen anatomopathologique [2]. En microscopie, il existe souvent des hémorragies intravillositaires du parenchyme adjacent et une destruction de la décidue. L'hématome décidual basal n'est pas spécifique de la PE [7,8].

Conséquences microscopiques de l'insuffisance placentaire par hypoxie

Fibrose des villosités terminales, augmentation des amas syncytiaux

Il s'agit d'une image microscopique particulière connue sous le terme de *Tenney-Parker changes* par les Anglo-saxons. Les villosités sont petites, tassées, et le syncytiotrophoblaste est trop abondant. C'est la conséquence de l'hypoperfusion placentaire [2,16]. Des groupes de villosités adjacentes sont remaniés par de la fibrose et sont hypovascularisés. Dans les lésions plus chroniques, les villosités sont très espacées et de petite taille : c'est l'hypoplasie villositaire distale (figure 2) [18].

Augmentation du trophoblaste extravilleux

Le cytotrophoblaste extravilleux peut être en quantité augmentée dans la chambre intervilleuse. Il sécrète une substance mucoïde, source de kystes cytotrophoblastiques microscopiques ou plus volumineux, qui peuvent alors être repérés en échographie [3,19].

Augmentation des érythroblastes nucléés et dépôts d'hémosidérine

Les érythroblastes nucléés circulants peuvent être anormalement visibles dans les vaisseaux villositaires ; ce sont des signes d'hypoxie fœtale. Les dépôts d'hémosidérine sont les stigmates d'hémorragies intravillositaires anciennes [2,14].

Anomalies endothéliales artérielles en étude ultrastructurale

De rares travaux ont étudié en microscopie électronique les altérations des cellules endothéliales des artères ombilicales dans les PE sévères. Ces altérations sont associées à une augmentation de l'apoptose [20].

Hypotrophie placentaire

Lors de l'examen anatomopathologique, le poids placentaire est systématiquement évalué grâce à des tables en fonction du terme. Dans la PE, le placenta peut être de poids normal. Le poids placentaire ne préjuge pas du potentiel ou non de PE puisque celle-ci est classique dans des pathologies où le placenta est hyperplasique telles que le diabète, les placentas d'hydrops et les môles hydatiformes complètes. Les cas avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) comportent une hypotrophie placentaire [6,7,15,16]. L'hypotrophie placentaire n'est pas corrélée à la sévérité clinique mais à la précocité de l'atteinte pendant la grossesse [21,22].
Les études morphométriques microscopiques de la taille et de la forme des villosités placentaires dans la PE ne montrent pas de lésions spécifiques [23,24].

Lésions inflammatoires associées

Elles comportent l'infiltrat inflammatoire vasculaire et périvasculaire (*chronic uteroplacental vasculitis*) déjà décrit dans la microscopie de l'artériopathie déciduale, mais aussi la villite chronique et l'intervillite chronique. Ces dernières lésions sont facilement repérables en microscopie car diffuses sur les différents prélèvements.

Villite chronique

Elle ne peut être repérée à l'examen macroscopique et correspond en microscopie à des foyers d'infiltrat lymphoplasmocytaire et histiocytaire dans le stroma de villosités ; il s'y associe une fibrose villositaire. Les lésions peuvent être disséminées ou prédominer près

de la plaque basale au niveau des villosités crampons [14]. Ce type de lésions a été décrit sous le nom de « villite chronique de cause inconnue », une fois éliminée une cause infectieuse. L'origine maternelle, la présence de nombreux lymphocytes T et la tendance à la récidive orientent vers une réaction immunologique [1]. Souvent, il existe un RCIU. Cette lésion n'est pas spécifique et a été décrite dans des maladies auto-immunes maternelles et dans des fausses couches à répétition plus ou moins tardives [7,15,16].

Intervillite chronique

Les lésions sont les mêmes que dans la villite chronique mais l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire et histiocytaire prédomine autour des villosités dans la chambre intervilleuse. Le contexte est le même que celui de la villite chronique. La villite et l'intervillite chroniques ont un risque de récidive lors des grossesses ultérieures [1,25]. Elles peuvent exister indépendamment de la PE.

Lésions placentaires de la thrombophilie

Leur corrélation avec la PE a fait l'objet de nombreux travaux et controverses. L'association d'une thrombophilie à une PE entraînerait une augmentation de la fréquence de lésions anatomiques placentaires sévères [8,26–28].
Les lésions vasculaires utéroplacentaires : thromboses des vaisseaux utéroplacentaires, infarctus, hématome décidual basal existent dans les anomalies de la coagulation maternelle [7,26,29].
Il existe aussi d'autres lésions de façon inconstante : les dépôts de fibrine en excès, les lésions du réseau vasculaire fœtal, les thromboses intervilleuses ou sous-choriales.

Dépôts de fibrine en excès

La fibrine peut former des dépôts suffisamment épais pour être vus à l'examen macroscopique du placenta le long de la plaque basale, ou englober un très grand nombre de villosités dans toute l'épaisseur du placenta [2,30].

Lésions du réseau vasculaire fœtal ou endartérite oblitérante

Ce sont des lésions vasculaires thrombosantes rapportées dans la littérature sous des appellations variées, siégeant dans le réseau fœtal depuis le cordon et ses branches de division jusqu'aux villosités [7,30]. Le mécanisme général serait la triade : stase vasculaire, altération endothéliale et hypercoagulabilité. Selon leur localisation, il s'agit de thromboses des troncs vasculaires de la plaque choriale, de dépôts de fibrine des parois vasculaires, d'endovasculite hémorragique ou de villosités avasculaires par disparition des capillaires villositaires [3,7].

Thromboses intervilleuses ou sous-choriales

Ces thromboses sont situées dans la chambre maternelle intervilleuse. Elles correspondent à une hémorragie fœtomaternelle. La thrombose sous-choriale, localisée ou dans sa forme massive, peut se voir dans les thrombophilies. C'est aussi le cas de la thrombose intervilleuse ; elle est alors très volumineuse ou multiple. Une ou quelques thromboses intervilleuses de petite taille n'ont pas de signification pathologique (figure 3) [18,31].

Conclusion

Aucune lésion placentaire n'est constante ni spécifique de la PE.
Les lésions vasculaires sont d'autant plus évocatrices qu'elles sont multiples [7,16].
Il existe des contradictions sur l'importance et la fréquence des lésions anatomiques du placenta de PE d'une étude à une autre. Une PE même sévère, mais se déclarant à terme, ne se traduit pas obligatoirement par des lésions placentaires [22,32,33]. En revanche, une PE d'apparition précoce est très fréquemment associée à un placenta anormal [3,7,21]. Les lésions placentaires sont les mêmes dans le HELLP syndrome, à l'exception de l'hématome décidual basal qui serait moins fréquent [34].
Il paraît justifié de rechercher une autre cause d'hypoxie placentaire devant une PE de fin de grossesse associée à une hypotrophie placentaire et à des lésions vasculaires.
L'examen du placenta peut aussi mettre en évidence des lésions associées surtout inflammatoires chroniques dont l'origine est possiblement immunologique. Ces lésions sont associées à des RCIU et récidivent lors des grossesses ultérieures.

Mémento pour la lecture du compte rendu d'examen placentaire

- Aucune lésion placentaire n'est constante ni spécifique dans la prééclampsie.
- Le placenta de prééclampsie modérée de fin de grossesse peut être de poids et d'aspect normal.
- Il faut chercher une pathologie maternelle associée s'il existe des lésions placentaires sévères dans un contexte de prééclampsie modérée de fin de grossesse.
- Plus les lésions sont cliniquement sévères et ont eu un temps d'évolution long, plus les lésions placentaires sont importantes.
- Un placenta normal qui n'est pas à terme ne comporte pas d'infarctus ; à terme, un infarctus marginal isolé n'est pas pathologique. En revanche, un infarctus central et situé dans la zone fonctionnelle du placenta est pathologique.
- La thrombose intervilleuse et la thrombose sous-choriale ne font pas partie des lésions vasculaires de la prééclampsie mais se voient dans les thrombophilies. Une ou quelques thromboses intervilleuses de petite taille n'ont pas de signification pathologique.
- L'hématome décidual basal fait partie des lésions de la prééclampsie mais peut avoir de multiples autres étiologies.
- L'hématome décidual marginal correspond à un décollement placentaire qui s'étend et n'a pas la signification pathologique de l'hématome décidual basal.
- L'examen microscopique peut mettre en évidence des lésions associées inflammatoires lymphocytaires diffuses, villite ou intervillite, qui risquent de récidiver et constituent des pathologies en elles-mêmes.

Références

Base de données : Medline
Période d'interrogation : sans limites

1 Nessmann C, Larroche J.C. Atlas de pathologie placentaire. Paris : Masson ; 2001.
2 Redline R.W. Patterson P. Pre-eclampsia is associated with an exces of proliferative immature intermediate trophoblast. Hum Path 1995 ; 26 : 594–600.

3 Salafia C.M., Pijnenborg R. Disorders of the deciduas and maternal vasculature. In : Lewis S.H., Perrin E. eds. Pathology of the placenta. New York : Churchill Livingstone, second edition ; 1999.
4 Pijnenborg R., Vernuysse L., Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy : facts and contreversies. Placenta ; 2006 ; 27 : 939–58.
5 Kingdom J., Huppertz B., Seaward G., Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol ; 2000, 92 : 35–43.
6 Meekins J.W., Pijnenborg R., Hanssens M., McPadyen I.R. Van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynecol 1994 ; 101 : 669–74.
7 Salafia C.M., Pezzullo J.C., Ghidini A., Lopez-Zeno J.A. Whittington S.S. Clinical correlations of patterns of placental pathology in preterm pre-eclampsia. Placenta 1998 ; 19 : 67–72.
8 Sikkema J.M., Franx A., Bruinse H.W., Van der Wijk N.G., de Valk H.W. Nikkels P.G. Placental pathology in early onset pre-eclampsia and intra-uterine growth restriction in women with and without thrombophilia. Placenta 2002 ; 23 : 337–42.
9 Khong T.Y. Acute atherosis in pregnancies complicated by hypertension, small-for-gestational-age infants, and diabetes mellitus. Arch Pathol Lab Med 1991 ; 115 : 722–25.
10 Watford N., Htun K. Akhilesh M. Detection of atherosis in preeclamptic placentas : comparison of two gross sampling protocols. Pediatr Dev Pathol 2005 ; 8 : 61–5.
11 Goldenberg R.L., Fave-petersen O., Andrews W.W., Goepfert A.R., Cliver S.P. Hauth J.C. The Alabama preterm birth study : diffuse decidual leukocytoclastic necrosis of the deciduas basalis, a placental lesion associated with preeclampsia, indicated preterm birth and decreased fetal growth. J Mater Fetal Neonatal Med 2007 ; 20 : 391–5.
12 Kos M., Czernobilsky B., Hlupic L. Kunjko K. Pathological changes in placentas from pregnancies with preeclampsia and eclampsia with emphasis on persistence of endovascular trophoblastic plugs. Croat Med J 2005 ; 46 : 404–9.
13 Staff A.C., Ramhein T., Khoury J. Henriksen T. Increased contents of phospholipids, cholesterol, and lipid peroxides in deciduas basalis in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 587–92.
14 Salafia C.M., Pezzullo J.C., Lopez-Zeno J.A., Simmens S., Minior V.K. Vintzileos M. Placental pathologic features of preterm preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 1097–105.
15 Ghidini A., Salafia C.M. Pezzullo J. Placental vascular lesions and likehood of diagnosis of preeclampsia. Obstet Gynecol 1997 ; 90 : 542–5.
16 Levy R.A., Avvad E., Oliveira J. Porto L.C. Placental pathology in antiphospholipid syndrome. Lupus 1998 ; 7 : S81–5.
17 Becroft D.M.O., Thompson J.M.D. Mitchell E.A. Placental infarcts, intervillous fibrin plaques, and intervillous thrombi : incidences, cooccurrences and epidemiological associations. Pediatr Dev Pathol 2004 ; 7 : 26–34.
18 Kraus F.T., Redline R.W., Gersell D.J., Nelson D.M., Dicke J.M. ED AFIP, Placental Pathology fascicle 3 series of non tumor pathology, Washington DC ; 2004.
19 Stanek J. Weng E. Microscopic chorionic pseudocysts in placental membranes : a histologic lesion of in utero hypoxia. Pediatr Dev Pathol 2007 ; 10 : 192–8.
20 Yulug E., Yenilmez E., Unsal M.A., Avdin S., Tekelioglu Y. Arvas H. Apoptotic and morphological features of the umbilical artery endothelium in mild and severe preeclampsia. Acta Obstet gynecol Scand 2006 ; 85 : 1038–45.
21 Sebire N.J., Goldin R.D. Regan L. Term preeclampsia is associated with minimal histopathological placental features regardless of clinical severity. J Obstet Gynaecol 2005 ; 25 : 117–8.
22 Moldenhauer J.S., Stanek J., Warshak C., Khoury J. Sibai B. The frequency and severity of placental findings in women with preeclampsia are gestational age. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 1173–7.
23 Mayhew T.M., Wijesekara J., Baker P.N. Ong S.S. Morphometric evidence that villous development and fetoplacental angiogenesis are compromised by intrauterine growth restriction but not by pre-eclampsia. Placenta 2004 ; 25 : 829–33.
24 Egbor M., Ansari T., Morris N., Green C.J. Sibbons P.D. Morphometric placental villous and vascular abnormalities in early and in late onset preeclampsia with and without fetal growth restriction. BJOG 2006 ; 113 : 580–9.
25 Boyd T.K., Redline R.W. Chronic histiocytic intervillositis : a placental lesion associated with recurrent reproductive loss. Hum Pathol 2000 ; 31 : 1389–96.
26 Many A., Schreiber L., Rosner S., Lessing J.B., Eldor A., Kupferminc M.J. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 1041–4.
27 Ness R.B., Roberts J.M. Heterogeneous causes constituting the single syndrome of preeclampsia : a hypothesis and its implications. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 1365–70.
28 van Pampus M.G., Dekker G.A., Wolf H., Huijgens P.C., Koopman M.M.W., Von Blomberg B.M. et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1146–50.
29 Moussa H.A., Alfirevic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome ? Hum Reprod 2000 ; 15 : 1830–3.

30 Ariel I., Anteby F., Hamani Y., Redline R.W. Placental pathology in fetal thrombophilia. Placenta 2004 ; 25 : 729–33.
31 Heller D.S., Rush D.S., Baergen R.N. Subchorionic hematoma associated with thrombophilia. Pediatr Dev Pathol 2003 ; 6 : 261–4.
32 Raspollini M.R., Taddei G.L. Histologic features of maternal vasculopathy and clinical manifestations of preeclampsia : still the correlation to be demonstrated. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 194 : 1050–6.
33 Zhang P., Schmidt M., Cook L. Maternal vasculopathy and histologic diagnosis of preeclampsia : poor correlation of histologic changes and clinical manifestation. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 1050–6.
34 Smullian J., Shen-Schwarz S., Scorza W., Kinzler W., Vinyzileos A. A clinicipathologic comparison between HELLP syndrome and severe preeclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2004 ; 16 : 287–93.

Chapitre 6

Prévention de la prééclampsie

P. Deruelle, J.-M. Girard, N. Coutty, D. Subtil

Pôle d'obstétrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHRU de Lille, 59037 Lille cedex, France

Mots-clés : Prévention de la prééclampsie ; Aspirine et prééclampsie ; Antioxydants ; Vitamine C ; Vitamine E ; Repos exercice

Keywords: Prevention of preeclampsia; Oxygen scavengers; Aspirin; Vitamin C; Vitamin E

Résumé

L'aspirine a une efficacité dans la prévention de la PE avec diminution du risque de survenue de PE d'environ 10 %. Le traitement doit être débuté entre 12 et 14 SA avec une posologie comprise entre 75 et 160 mg/j. L'efficacité est d'autant plus importante que le risque de PE est élevé dans la population. Un apport de 1,5 g/j de calcium semble également efficace dans la prévention de la PE, en particulier lorsque les apports nutritionnels de la patiente sont insuffisants et chez les patientes les plus jeunes. Les données actuelles sont insuffisantes pour recommander les traitements antioxydants. Les héparines de bas poids moléculaire pourraient être utiles dans la prévention de la PE mais leur efficacité reste à démontrer et leurs indications à déterminer. Le NO ou les donneurs de NO ne sont pas efficaces et induisent des céphalées. Les diurétiques diminuent le poids des nouveau nés sans réduire la fréquence des PE.

Abstract

Prevention of preeclampsia

Aspirin has shown efficacy in preventing PE with a 10% incidence reduction.

The treatment must be started between the 12th and 14th week of amenorrhea with a dose of 75 to 160mg once daily. This treatment is all the more effective as it is given to a high risk population.

The supplementation with 1,5g of calcium per day appears effective as well in the prevention of PE, especially in the malnourished and young patents.

Insufficient data is currently available to recommend antioxidant supplementation.

Low molecular weight heparin is potentially beneficial in the prevention of PE, however its efficacy remains to be demonstrated and indications determined.

Nitric oxide (NO) or NO releasers are not effective and can cause headaches.

Diuretics reduce the birth weight without improving the incidence of PE.

Introduction

La prévention de la PE demeure l'un des objectifs principaux de la prise en charge. Pour la plupart des agents thérapeutiques étudiés, les données de la littérature initialement enthousiasmantes ont souvent été suivies de résultats plus décevants. Nous envisagerons pour chaque traitement son efficacité et la balance risque/bénéfice d'une éventuelle prescription tant pour la mère que pour le fœtus.
L'analyse des données se heurte à la difficulté de définir avec exactitude une population à risque de survenue d'une PE en raison d'une grande hétérogénéité du type de patientes étudiées, incluant des nullipares à risque modéré, des patientes aux antécédents d'hypertension, de diabète, de néphropathie, de PE précoce et sévère ou encore de pathologies frontières de la PE : hématome rétroplacentaire (HRP), retard de croissance intra-utérin (RCIU) (voir chapitre épidémiologie). Le groupe de la conférence d'experts propose que les patientes à risque élevé soient définies comme celles ayant au moins un antécédent de PE sévère de survenue précoce (consensus professionnel).

Aspirine à faible dose

L'un des mécanismes impliqués dans la survenue de la PE (voir chapitre physiopathologie) fait intervenir un déséquilibre entre la prostacycline (PGI_2), prostaglandine anticoagulante et vasodilatatrice, et le thromboxane A2 (TXA_2), prostaglandine procoagulante et vasoconstrictrice. L'aspirine, qui est un inhibiteur de la cyclooxygénase (COX), en diminuant le TXA_2 modifie le rapport PGI_2/TXA_2 et tend donc à rétablir l'équilibre physiologique.
En 1985, Beaufils et al. ont montré dans un essai randomisé, sans aveugle, qu'il existait un bénéfice à l'association aspirine-dipyridamole chez les femmes enceintes à risque très élevé de PE (58 % des patientes de l'étude avaient au moins un antécédent de décès in utero, et 13 % présentaient une PE dans le groupe placebo) [1]. Dans cette étude, aucune PE n'est survenue dans le groupe traité (0/48) vs 6/45 dans le groupe non traité ($p < 0,01$). Cette diminution s'accompagnait d'une augmentation significative du nombre de naissances vivantes (48/48 vs 40/45). Dans les cinq années suivantes (1986–1991), d'autres essais étudiant l'aspirine à faible dose ont été menés, et leurs résultats ont été enthousiasmants [2–6]. L'engouement pour l'aspirine à faible dose devenait alors obstétrical et international.
Les années suivantes ont été celles de la « déception », car l'aspirine a été pratiquement testée chez tous les types de femmes enceintes, à haut ou à bas risque, et la plupart des essais n'ont pas montré de bénéfice « statistiquement significatif » à la prescription d'aspirine. Parmi ceux-ci, huit étaient des essais très larges (plus de 1000 patientes incluses) [7–14]. Les indications du traitement y étaient variées : nullipares non sélectionnées [10,12,14], patientes hypertendues [9,11], antécédent de PE [8,9,11], diabète insulinodépendant [9,11], grossesse multiple [11], patientes « suffisamment à risque de PE ou de RCIU pour envisager l'utilisation d'aspirine, mais sans indication ni contre-indication claire à son utilisation » [8,9], « toute patiente se présentant entre 12 et 32 SA à la consultation » [13]. L'âge gestationnel à l'inclusion était variable, et la limite supérieure était fixée au 2e trimestre pour quatre études (limite fixée à 20 [14], 22 [10], 25 [7] et 26 SA [11]), et à 32 SA pour les quatre autres [8,9,12,13].
Les résultats de ces essais ont été décevants et l'efficacité de l'aspirine a été alors remise en cause [7,8]. Une méta-analyse menée en 2001 par l'équipe d'Oxford et mise à jour en 2007 [15,16] a recensé 123 études comparatives concernant l'aspirine à faible dose et la grossesse en 22 ans : 59 satisfont aux critères de qualité nécessaires pour être incluses dans une méta-analyse [17] et rassemblent 37 560 patientes avec des effectifs très variables, puisque le plus petit essai comporte 10 patientes et le plus large 7974 patientes. Certes, la méta-analyse montre un bénéfice significatif à la prescription d'aspirine à fai-

ble dose, mais le bénéfice apparaît beaucoup plus faible que celui qui était attendu dans les premières études, avec une réduction du risque de 17 % (IC 95 % : 8–22). Cependant, l'analyse est limitée en raison de l'hétérogénéité des critères d'inclusion.

Il a été alors envisagé de recourir à la mise en commun de toutes les données individuelles afin de savoir si une analyse plus fine des données pourrait permettre de repérer un ou plusieurs sous-groupes au sein desquels l'aspirine serait efficace. Cette méta-analyse, réalisée à partir des données individuelles de tous les essais concernant l'aspirine à faible dose étudiée contre placebo pendant la grossesse, a rassemblé 32 217 patientes [18]. Les résultats ont confirmé les données précédentes avec une réduction significative de 10 % du risque de PE (RR = 0,90 [IC 95 % : 0,84–0,97]). Le bénéfice apparaît plus marqué en cas de début avant 20 SA et pour une dose d'aspirine ≥ 75 mg. Ils ont montré en outre que l'aspirine à faible dose ne semblait avoir aucun effet néfaste pour la mère comme pour l'enfant. Comme pour tout traitement, les indications proviennent d'une balance risque/bénéfice avec diminution du nombre de patientes à traiter pour éviter une complication lorsque la fréquence de cette complication augmente dans la population, ce qui rend le traitement « acceptable » (tableau 1). Cette prescription semble avoir un intérêt chez les multipares ayant des antécédents chargés (659/5375 vs 720/5281, RR = 0,89 [0,81–0,99]). Ce groupe a réuni les patientes avec une pathologie auto-immune, une pathologie rénale, une HTA chronique, un diabète, un Doppler pathologique des artères utérines, des antécédents familiaux d'HTA, une grossesse multiple ou un antécédent d'HTA gestationnelle, de PE, d'éclampsie ou de décès in utero, ce qui est extrêmement hétérogène. Cependant, l'analyse des sous-groupes où chaque risque est considéré séparément n'a pas montré pas de bénéfice significatif en faveur de l'un ou l'autre des sous-groupes. L'aspirine n'a pas permis de réduire la fréquence des PE en cas d'antécédent de diabète, de maladie rénale, d'HTA, de RCIU, et chez les patientes nullipares qu'elles aient ou non des antécédents [18] (tableau 2).

Au total, l'aspirine a une efficacité dans la prévention de la PE avec diminution du risque d'environ 10 %. Le traitement doit être débuté entre 12 et 14 SA avec une posologie

Tableau 1.
Nombre de patientes à traiter par aspirine à faible dose pour prévenir une PE en fonction de la prévalence de la pathologie dans la population [18].

Prévalence	Risque relatif	Nombre de patientes à traiter
18 %	0,90 [0,84–0,97]	56 [35–85]
6 %		167 [104–556]
2 %		500 [313–1667]

Tableau 2.
Effets de l'aspirine à faible dose selon le groupe étudié d'après une méta-analyse avec traitement individuel de données [18].

Groupe étudié	Aspirine	Placebo	RR (IC 95 %)
Nullipare sans facteur de risque	287/7335	327/7288	0,87 [0,75–1,02]
Nullipare avec facteurs de risque	196/1194	212/1176	0,90 [0,76–1,08]
2nde pare ou + avec facteurs de risque	659/5375	720/5281	0,89 [0,81–0,99]
ATCD de pathologie rénale	21/240	31/210	0,63 [0,38–1,06]
ATCD de diabète	60/439	82/466	0,76 [0,56–1,04]
HTA chronique	293/1678	295/1625	0,97 [0,84–1,12]
ATCD de RCIU	187/1635	160/1491	1,05 [0,86–1,28]

comprise entre 75 et 160 mg/j. Le meilleur moment pour prendre le traitement semble être le soir puisque Hermida et al. ont montré dans deux études randomisées qu'une prise au coucher permettait d'obtenir des chiffres tensionnels plus bas [19,20]. Malgré le grand nombre d'études et de patientes impliquées, il reste encore difficile de définir avec précision les groupes de patientes pour lesquels un traitement est indiqué avec certitude, et il est peu vraisemblable que des données ultérieures répondent de manière plus claire. Dans la mesure où le bénéfice attendu est largement supérieur au risque, il semble qu'une prescription « large » en situation à haut risque puisse réduire la fréquence des PE, même si l'effet reste modeste. En cas de situation à bas risque (nullipare, grossesse gémellaire, antécédent de RCIU), l'intérêt de la prévention par aspirine reste très limité. D'un point de vue individuel, il apparaît donc important d'évaluer le risque estimé de survenue d'une PE en fonction des antécédents, d'informer la patiente des données dont nous disposons afin de la conseiller et de définir avec elle la meilleure stratégie à envisager.

Héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM ont été proposées dans la prévention de la PE. En réalité, il n'existe pas de preuve suffisante que ce traitement soit indiqué. Après une première grossesse marquée par une complication vasculaire, plusieurs auteurs ont montré que le taux de prééclampsie était réduit lors de la grossesse suivante en cas de traitement par HBPM[21-28]. Néanmoins, le niveau de preuve de ces études est discutable en raison de la faiblesse des effectifs et des biais inhérents à une comparaison entre deux grossesses successives. Nous ne disposons actuellement que d'un seul essai randomisé concernant 80 patientes qui présentaient un antécédent personnel de PE auquel se surajoutait une mutation homozygote DD sur le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [29]. Dans le groupe des 41 patientes traitées par daltéparine à la dose de 5000 UI/j, 3 PE seulement sont survenues (soit 7,3 %) alors qu'elles étaient au nombre de 11 (28,2 %) dans le groupe des 39 patientes non traitées ($p < 0,01$). Ce bénéfice s'accompagnait également d'une réduction de la sévérité des PE, d'une diminution significative des enfants petits pour l'âge gestationnel (9,8 vs 43,6 %, $p < 0,001$) ainsi que d'une augmentation significative de l'âge gestationnel à l'accouchement (37 vs 34 SA, $p < 0,02$) [29]. La portée de cet essai reste néanmoins limitée en raison du faible nombre de patientes et il est indéniable que d'autres essais de plus grande envergure doivent être réalisés. Pour l'instant, en cas de thrombophilie, l'indication des HBPM au cours de la grossesse se discutera au cas par cas avec la patiente, en tenant compte du rapport risque/bénéfice d'une part, et des antécédents de pathologie vasculaire placentaire et de pathologie thromboembolique d'autre part.

Traitements antioxydants (vitamine C, vitamine E)

Dans la PE, il existe une production excessive de radicaux libres dans la circulation maternelle. Ces radicaux sont oxydants, c'est-à-dire toxiques pour les cellules de l'endothélium maternel avec une réaction inadaptée et excessive à la production de ces radicaux. Les antioxydants sont des molécules essentielles au métabolisme cellulaire. Ils font appel à des enzymes cellulaires et extracellulaires comme la glutathion réductase, la superoxyde dismutase, des catalases et des capteurs de radicaux libres. La vitamine C est un capteur de radicaux libres d'origine alimentaire qui agit en phase liquide, tandis que la vitamine E, également d'origine alimentaire, agit in vivo en empêchant la formation de peroxydes lipidiques. Ces vitamines protègent donc les enzymes, les protéines et les cellules de leur destruction. La PE est associée à une baisse de ces deux antioxydants essentiels dans le maintien des défenses de l'organisme vis-à-vis du stress oxydatif (voir chapitre 3).

Les essais concernant les antioxydants ont été colligés dans une méta-analyse réalisée en 2005 [30] et dont le principal essai (5644 patientes) date de 1942 [31]. Les autres essais sont de beaucoup plus petite taille. Cette méta-analyse a montré que les vitamines C et E sont bien tolérées chez les femmes enceintes et chez les enfants (il existe des possibilités théoriques d'effets indésirables : diarrhée pour la vitamine C, hypertension [!] pour la vitamine E) [30]. Il était retrouvé une tendance à la réduction du risque de PE (RR = 0,61 [0,50–0,75], $p < 0,001$) qui persistait après suppression de l'essai londonien mené pendant la guerre. Si on se limite aux essais de bonne qualité, ceux-ci retrouvaient un effet bénéfique persistant (RR = 0,51 [0,32–0,80]) mais ne rassemblaient que 743 patientes et s'accompagnaient d'une augmentation du risque d'accouchement prématuré.
Deux essais publiés récemment ne sont pas en faveur de ces conclusions optimistes [32,33]. L'association de 1000 mg de vitamine C et de 400 UI de vitamine E ne permettait pas de réduire le risque de PE. Dans l'étude de Poston et al., le taux de nouveau-nés < 2,5 kg était plus important dans le groupe traité, sans augmentation du taux de nouveau-nés porteurs d'un retard de croissance [33].
Il est donc nécessaire d'attendre d'autres essais de bonne qualité, ce d'autant qu'au moins trois autres grands essais sont en cours.

Calcium

Les suppléments calciques ont été essayés en prévention de la PE du fait de plusieurs constatations :

- dans les populations qui ont un apport nutritionnel en calcium important, l'incidence des PE et de l'éclampsie est faible (chez les Indiens mayas ou chez les Éthiopiens) [34] ;
- les patientes prééclamptiques ont une calcémie, et surtout une calciurie, plus basses que les patientes témoins [35].

L'une des hypothèses pouvant expliquer cette relation est que ce manque de calcium stimule les hormones parathyroïdiennes et la libération de rénine, ce qui conduit à l'augmentation du calcium intracellulaire dans les cellules musculaires lisses et donc à la vasoconstriction. Ainsi, l'apport de calcium pourrait également avoir un effet indirect sur le fonctionnement des cellules musculaires lisses en augmentant le taux de magnésium.
Au cours de la dernière décennie, cinq essais de bonne qualité ont été réalisés (13 394 femmes). Quatre de ces cinq essais étaient remarquables par leur taille et ne portaient que sur des femmes n'ayant pas de risque particulier connu de PE. Deux portaient sur des femmes ayant un apport en calcium considéré comme normal (selon les recommandations américaines) : en Australie (456 patientes nullipares < 26 SA) [36], et aux États-Unis [37] (4338 patientes primipares de 15–23 SA). Les deux autres concernaient des femmes chez qui, à l'inverse, l'apport nutritionnel était faible (≤ 600 mg/j). L'un a été réalisé en Équateur (260 patientes nullipares < 26 SA, âgées de moins de 17 ans) [38] et l'autre dans divers pays en voie de développement (centres en Égypte, Inde, Pérou, Afrique du Sud, Viêtnam, Argentine : 8325 patientes nullipares < 22 SA) [39]. La cinquième étude, qui ne comportait que 30 patientes (apport calcique faible et < 30 à 32 SA), étudiait l'intérêt de l'apport calcique chez les patientes ayant un risque élevé de PE [40].
Un effet bénéfique du calcium a été retrouvé surtout chez les patientes d'un pays à faible alimentation calcique (RR = 0,21 [0,07–0,58]) [38], mais également pour les patientes ayant une alimentation calcique normale (RR = 0,44 [0,21–0,90]) [36]. Cependant, plus l'étude était de grande envergure, moins le bénéfice semblait significatif, même dans les pays à faible niveau d'apport calcique. Pour certains, l'apport en calcium n'induisait pas de diminution significative du risque de PE (RR = 0,94 [0,77–1,16]) [37] ou

0,92 (0,75–1,13) [39]. Une diminution significative du risque par apport de calcium n'était retrouvée que dans certains sous-groupes : éclampsie isolée (RR = 0,68 [0,48–0,97]) et « index de complications sévères de la PE » (regroupant la PE sévère ou précoce, l'éclampsie, l'HRP, le HELLP syndrome, l'HTA sévère) (RR = 0,76 [0,66–0,89]) [37]. En revanche, l'apport de calcium réduisait de façon significative le risque de PE et en particulier le risque de complications sévères (RR = 0,72 [0,51–0,99]) dans la strate des patientes de 20 ans et moins [38,39]. Le seul essai concernant les patientes ayant des facteurs de risque de PE ne permettait pas de conclure à un intérêt dans cette population en raison probablement d'un effectif trop faible (30 patientes) [40]. Dans une méta-analyse sur 25 ans, Hofmeyr et al. reprenaient les résultats de ces cinq études et les associaient à ceux de sept autres études antérieures (15 528 patientes) afin d'étudier les effets d'un apport calcique alimentaire dans la prévention de la PE [34]. La plupart de ces études concernaient des patientes à bas risque de PE et à faible consommation calcique. Dans cette méta-analyse, cinq études (587 patientes) montraient que l'effet du calcium était plus important pour les patientes à haut risque de PE (RR = 0,22 [0,12–0,42]), sept études (10 154 patientes) montraient que cette réduction était également plus importante dans les populations dont l'alimentation de base est pauvre en calcium (RR = 0,36 [0,18–0,70]). Ces réductions étaient moins importantes dans les études de grande taille. Aucune étude n'a rapporté d'effets secondaires à cet apport alimentaire calcique [34].
Les résultats de ces études amènent à recommander un apport calcique d'au moins 1,5 g/j, à instaurer dès 15 SA et à poursuivre tout au long de la grossesse dans les populations qui ont un apport alimentaire calcique de base ≤ 600 mg/j (enquête alimentaire), et d'autant plus s'il s'agit de patientes à risque élevé de PE.

Oligoéléments

Le magnésium comme le zinc ont été peu évalués. Les travaux rapportés n'ont pas montré d'efficacité de ces supplémentations dans la prévention de la PE [41–44].

Monoxyde d'azote et donneurs de NO

Le monoxyde d'azote (NO) joue un rôle important dans l'implantation et la perfusion du placenta. Plusieurs études suggèrent qu'une dysfonction de l'endothélium avec réduction de la production de NO puisse contribuer à la PE.
Quatre études, rassemblées en une méta-analyse, ont étudié l'effet préventif sur la PE du NO, par voie transdermique à la dose de 5 ou 10 mg en patch de nitroglycérine, ou de la L-arginine, un des précurseurs du NO [45–48]. Aucune de ces études n'a mis en évidence d'effet préventif. L'une d'elle a même dû être interrompue prématurément en raison de céphalées survenues chez les patientes recevant 10 mg de nitroglycérine [45]. Au total, en raison du faible nombre de patientes et d'une balance risque/bénéfice défavorable, l'utilisation des donneurs de NO ou de L-arginine n'est pas recommandée dans la prévention de la PE.

Diurétiques et antihypertenseurs

L'existence d'œdèmes associés à la PE a conduit à proposer l'utilisation des diurétiques thiazidiques en prévention de celle-ci. Il s'agissait d'études anciennes, non randomisées, réunies dans une méta-analyse en 2007 [49]. Les critères d'inclusion étaient assez divers, incluant des patientes sans antécédent, des patientes présentant une prise de poids excessive ou encore des patientes hypertendues. Les diurétiques ne permettaient pas de réduire

la fréquence des PE. En revanche, ils réduisaient le poids de naissance des nouveau-nés [49]. Leur utilisation est donc déconseillée pendant la grossesse en prévention de la PE.

Autres modalités de prévention

L'ail pourrait être impliqué dans la prévention de la PE en faisant diminuer la pression artérielle, en inhibant l'agrégation plaquettaire et en réduisant le stress oxydatif. Une étude de méthodologie incertaine, incluant 100 patientes, compare la prise d'ail contre placebo dans la prévention de la PE [50]. Il n'existe pas de différence entre les deux groupes (RR = 0,78 [0,31–1,93]). Par conséquent, les données de la littérature sont insuffisantes pour proposer de prévenir la PE par la consommation d'ail.

Les données actuelles ne permettent pas de conclure à un éventuel effet du repos ou de l'exercice sur la survenue de la PE. La qualité des études est limitée avec des effectifs faibles et des biais potentiels [51,52].

Références

Base de données : PubMed
Période d'interrogation : sans limites

1 Beaufils M., Uzan S., Donsimoni R., Colau J.C. Prevention of pre-eclampsia by early antiplatelet therapy. Lancet 1985 ; 1 : 840–2.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 4

2 Benigni A., Gregorini G., Frusca T., Chiabrando C., Ballerini S., Valcamonico A., et al. Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. N Engl J Med 1989 ; 321 : 357–62.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

3 McParland P., Pearce J.M., Chamberlain G.V. Doppler ultrasound and aspirin in recognition and prevention of pregnancy-induced hypertension. Lancet 1990 ; 335 : 1552–5.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 4	Tot : 11

4 Schiff E., Peleg E., Goldenberg M., Rosenthal T., Ruppin E., Tamarkin M., et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. N Engl J Med 1989 ; 321 : 351–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 3	Tot : 6

5 Wallenburg H.C., Dekker G.A., Makovitz J.W., Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. Lancet 1986 ; 1 : 1–3.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 3	Tot : 7

6 Wallenburg H.C., Rotmans N. Prevention of recurrent idiopathic fetal growth retardation by low-dose aspirin and dipyridamole. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 1230–5.

Cr : 2	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 2

7 Sibai B.M., Caritis S.N., Thom E., Klebanoff M., McNellis D., Rocco L., et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1993 ; 329 : 1213–8.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 6	Tot : 12

8 CLASP Collaborative Group : a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994 ; 343 : 619–29.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 6	Tot : 11

9 ECPPA Collaborative Group : randomised trial of low dose aspirin for the prevention of maternal and fetal complications in high risk pregnant women. Br J Obstet Gynaecol 1996 ; 103 : 39–47.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 6	Tot : 11

10 Herabutya Y., Jetsawangsri T., Saropala N. The use of low-dose aspirin to prevent preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1996 ; 54 : 177–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 4

11 Caritis S., Sibai B., Hauth J., Lindheimer M.D., Klebanoff M., Thom E., et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in women at high risk. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. N Engl J Med 1998 ; 338 : 701–5.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 6	Tot : 11

12 Golding J. A. randomised trial of low dose aspirin for primiparae in pregnancy. The Jamaica Low Dose Aspirin Study Group. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 293–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 6	Tot : 11

13 Rotchell Y.E., Cruickshank J.K., Gay M.P., Griffiths J., Stewart A., Farrell B., et al. Barbados Low Dose Aspirin Study in Pregnancy (BLASP) : a randomised trial for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Br J Obstet Gynaecol 1998 ; 105 : 286–92.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 6	Tot : 11

14 Subtil D., Goeusse P., Puech F., Lequien P., Biausque S., Breart G., et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women : the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). BJOG 2003 ; 110 : 475–84.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 6	Tot : 11

15 Duley L., Henderson-Smart D., Knight M., King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences : systematic review. BMJ 2001 ; 322 : 329–33.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 9

16 Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S., King J.F. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2007 : CD004659.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 9

17 Clarke M., Oxman A.. Cochrane Reviewers handbook 4.1.2 [updated March 2001]. In : The Cochrane Library, Issue 2. Oxford : Update Software. Updated quarterly ; 2001. NA

18 Askie L.M., Duley L., Henderson-Smart D.J., Stewart L.A. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia : a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007 ; 369 : 1791–8.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 7

19 Hermida R.C., Ayala D.E., Iglesias M., Mojon A., Silva I., Ucieda R., et al. Time-dependent effects of low-dose aspirin administration on blood pressure in pregnant women. Hypertension 1997 ; 30 : 589–95.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 2

20 Hermida R.C., Ayala D.E., Calvo C., Lopez J.E., Fernandez J.R., Mojon A., et al. Administration time-dependent effects of aspirin on blood pressure in untreated hypertensive patients. Hypertension 2003 ; 41 : 1259–67.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 2

21 Sergio F., Maria Clara D., Gabriella F., Giorgia S., Sara De C., Giancarlo P., et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia : low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. Hypertens Pregnancy 2006 ; 25 : 115–27.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 3

22 Riyazi N., Leeda M., de Vries J.I., Huijgens P.C., van Geijn H.P., Dekker G.A,, Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction : a preliminary study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 ; 80 : 49–54.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 3

23 Leduc L,, Dubois E., Takser L., Rey E., David M., A., Dalteparin and low-dose aspirin in the prevention of adverse obstetric outcomes in women with inherited thrombophilia. J Obstet Gynaecol Can 2007 ; 29 : 787–93.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 3

24 Kupferminc M.J., Fait G., Many A., Lessing J.B., Yair D., Bar-Am A., et al. Low-molecular-weight heparin for the prevention of obstetric complications in women with thrombophilias. Hypertens Pregnancy 2001 ; 20 : 35–44.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 2

25 Kalk J.J., Huisjes A.J., de Groot C. J., van Beek E., van Pampus M.G., Spaanderman M.E., et al. Recurrence rate of pre-eclampsia in women with thrombophilia influenced by low-molecular-weight heparin treatment ? Neth J Med 2004 ; 62 : 83–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 3

26 Dolitzky M., Inbal A., Segal Y., Weiss A., Brenner B., Carp H. A randomized study of thromboprophylaxis in women with unexplained consecutive recurrent miscarriages. Fertil Steril 2006 ; 86 : 362–6.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 5

27 Bar J., Mashiah R., Cohen-Sacher B., Hod M., Orvieto R., Ben-Rafael Z., et al. Effect of thrombophylaxis on uterine and fetal circulation in pregnant women with a history of pregnancy complications. Thromb Res 2001 ; 101 : 235–41.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 2

28 Alguel G., Vormittag R., Simanek R., Kyrle P.A., Quehenberger P., Mannhalter C., et al. Preeclampsia and pregnancy loss in women with a history of venous thromboembolism and prophylactic low-molecular-weight heparin (LMWH) during pregnancy. Thromb Haemost 2006 ; 96 : 285–9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 3

29 Mello G., Parretti E., Fatini C., Riviello C., Gensini F., Marchionni M., et al. Low-molecular-weight heparin lowers the recurrence rate of preeclampsia and restores the physiological vascular changes in angiotensin-converting enzyme DD women. Hypertension 2005 ; 45 : 86–91.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 8

30 Rumbold A., Duley L., Crowther C., Haslam R. Antioxidants for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2005 : CD004227.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 7

31 People's League of Health. Nutrition of expectant and nursing mothers : interim report. Lancet 1942 ; 2 : 10–2.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 5

32 Rumbold A.R., Crowther C.A., Haslam R.R., Dekker G.A., Robinson J.S. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. N Engl J Med 2006 ; 354 : 1796–806.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 6	Tot : 11

33 Poston L., Briley A.L., Seed P.T., Kelly F.J., Shennan A.H. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial) : randomised placebo-controlled trial. Lancet 2006 ; 367 : 1145–54.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : −1	Ni : 6	Tot : 10

34 Hofmeyr G., Atallah A., Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 3 : CD001059.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 9

35 Taufield P.A., Ales K.L., Resnick L.M., Druzin M.L., Gertner J.M., Laragh J.H. Hypocalciuria in preeclampsia. N Engl J Med 1987 ; 316 : 715–8. NA

36 Crowther C.A., Hiller J.E., Pridmore B., Bryce R., Duggan P., Hague W.M., et al. Calcium supplementation in nulliparous women for the prevention of pregnancy-induced hypertension, preeclampsia and preterm birth : an Australian randomized trial. FRACOG and the ACT Study Group. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1999 ; 39 : 12–8.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 10

37 Levine R.J., Hauth J.C., Curet L.B., Sibai B.M., Catalano P.M., Morris C.D., et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. N Engl J Med 1997 ; 337 : 69–76.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 5	Tot : 10

38 Lopez-Jaramillo P., Delgado F., Jacome P., Teran E., Ruano C., Rivera J. Calcium supplementation and the risk of preeclampsia in Ecuadorian pregnant teenagers. Obstet Gynecol 1997 ; 90 : 162–7.

Cr : 3	Di : 1	BB/R : 2	Ni : 6	Tot : 12

39 Villar J., Abdel-Aleem H., Merialdi M., Mathai M., Ali M.M., Zavaleta N., et al. World Health Organization randomized trial of calcium supplementation among low calcium intake pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 639–49.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 5	Tot : 12

40 Niromanesh S., Laghaii S., Mosavi-Jarrahi A. Supplementary calcium in prevention of pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2001 ; 74 : 17–21.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 5	Tot : 12

41 Jonsson B., Hauge B., Larsen M.F., Hald F. Zinc supplementation during pregnancy : a double blind randomised controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand 1996 ; 75 : 725–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 4	Tot : 5

42 Mahomed K., James D.K., Golding J., McCabe R. Zinc supplementation during pregnancy : a double blind randomised controlled trial. BMJ 1989 ; 299 : 826–30.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 4	Tot : 5

43 Sibai B.M., Villar M.A., Bray E. Magnesium supplementation during pregnancy : a double-blind randomized controlled clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 115–9.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 4	Tot : 7

44 Skajaa K., Dorup I., Sandstrom B.M. Magnesium intake and status and pregnancy outcome in a Danish population. Br J Obstet Gynaecol 1991 ; 98 : 919–28.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

45 Davis D.G., Brown P.M. Re : glyceryl trinitrate (GTN) patches are unsuitable in hypertensive pregnancy. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2001 ; 41 : 474.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : −1	Ni : 4	Tot : 3

46 Lees C., Valensise H., Black R., Harrington K., Byiers S., Romanini C., et al. The efficacy and fetal-maternal cardiovascular effects of transdermal glyceryl trinitrate in the prophylaxis of pre-eclampsia and its complications : a randomized double-blind placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol 1998 ; 12 : 334–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 4	Tot : 8

47 Meher S., Duley L. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 2 : CD006490.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 3	Tot : 7

48 Picciolo C., Roncaglia N., Neri I., Pasta F., Arreghini A., Facchinetti F. Nitric oxide in the prevention of pre-eclampsia. Prenat Neonatal Med 2000 ; 5 : 212–5.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 4

49 Churchill D., Beevers G.D., Meher S., Rhodes C. Diuretics for preventing pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2007 (1) : CD004451.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : −1	Ni : 2	Tot : 5

50 Ziaei S., Hantoshzadeh S., Rezasoltani P., Lamyian M. The effect of garlic tablet on plasma lipids and platelet aggregation in nulliparous pregnants at high risk of preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 ; 99 : 201–6.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 3

51 Meher S., Duley L. Rest during pregnancy for preventing pre-eclampsia and its complications in women with normal blood pressure. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 2 : CD005939.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 5

52 Meher S., Duley L. Exercise or other physical activity for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 2 : CD005942.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 5

Chapitre 7

Médicaments utilisés dans la prise en charge de la prééclampsie Pharmacologie et risques fœtaux

R. Serreau

Groupe hospitalier Cochin-Tarnier, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14, France

Mots-clés : Passage transplacentaire des médicaments ; Diffusion dans le lait maternel ; Effets adverses des médicaments

Keywords: Placental transfer of drugs: Breast feeding and side-effects of drugs; Withdrawal syndrome in newborn

Résumé

Pendant la grossesse, l'évolution des caractéristiques physiologiques maternelles, placentaires et fœtales modifient de façon constante la disponibilité des médicaments chez la mère et dans l'unité fœtoplacentaire.
La durée de vidange gastrique augmente alors que la motilité intestinale diminue.
La distribution dans l'organisme maternel est principalement modifiée par les variations du poids corporel, de la teneur en eau et en graisses de l'organisme.
Les capacités du métabolisme hépatique semblent inchangées alors que l'élimination rénale est progressivement accrue.
Le transfert placentaire de la plupart des médicaments s'effectue par diffusion passive simple suivant le gradient des concentrations entre les circulations maternelle et fœtale. Seule la fraction libre et non ionisée du médicament traverse les membranes.
Quatre médicaments antihypertenseurs ont bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la PE depuis 2000. Il s'agit de la clonidine (Catapressan®), de la nicardipine (Loxen®), du labétalol (Trandate®), de la dihydralazine (Nepressol®). Sous Nepressol®, Trandate® et Loxen®, l'allaitement est possible.
L'administration de benzodiazépines de demi-vie longue pendant la grossesse peut entraîner chez le nouveau-né une intoxication de sévérité et de durée variables. Ces troubles peuvent être suivis d'un syndrome de sevrage (hyperexcitabilité, trémulations, troubles digestifs à type de diarrhées ou de vomissements). L'allaitement par des mères traitées par une benzodiazépine (diazépam et midazolam) est déconseillé.
En France, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'ont pas d'AMM pendant la grossesse, alors qu'aux États-Unis elles sont recommandées en prophylaxie chez la femme enceinte. Leurs poids moléculaires élevés empêchent un passage transplacentaire et un passage lacté, écartant un risque fœtal et néonatal.

La bromocriptine est administrée pour inhiber la lactation. En post-partum, des accidents graves ont été décrits : il s'agit d'hypertension artérielle, de convulsions, d'accidents ischémiques (myocardiques et cérébraux). Elle est contre-indiquée en cas d'hypertension artérielle.

Abstract

Drugs during preeclampsia Fetal risks and pharmacology

During pregnancy, the maternal, placental and fetal physiological characteristics constantly evolve and thereby constantly alter drug bioavailability in the mother and feto-placental unit. Gastric emptying time is increased and bowel movements are reduced. Distribution in the maternal body is mainly influenced by body mass variations, water content and fat stores. Metabolic capacity of the liver appears unchanged but renal clearance of drugs is gradually increased.

The placental transfer of most drugs mainly consists of passive diffusion between the maternal and fetal circulations, along their respective concentration gradients. Only the free, unbound and non-ionized fraction of the drug readily crosses the membranes.

Four anti-hypertensive drugs have been granted a license for the treatment of PE since the year 2000 : these are Clonidine (Catapressan®), Nicardipine (Loxen+), Labetalol (Trandate®), Dihydralazine (Nepressol®).

Dihydralazine, Labetalol and Nicardipine are not contraindicated in the breast feeding mother.

The administration of a long acting Benzodiazepine during pregnancy can lead to new born intoxication of variable severity and duration. These symptoms may precede a withdrawal syndrome (hyper-excitability, tremor, gastro-intestinal upset, such as diarrhea or vomiting)

Breast feeding by mothers using benzodiazepines (Nitrazepam and Midazolam) is not recommended.

In France, the use of low molecular weight heparins is not recommended during pregnancy whereas in the United States, they are recommended as a prophylactic measure.

Their high molecular weight prevents their diffusion across the placental membrane and therefore prevents any fetal or neonatal risk.

Bromocriptine is used as an inhibitor of lactation.

During the post-partum period, serious accidents have been described : these consist of systemic hypertension, fits, infarcts (cardiac and neurological).

It is contraindicated in case of systemic hypertension.

Introduction

Les médicaments utilisés dans le traitement de la prééclampsie (PE) sont très variés, les antihypertenseurs étant au premier plan. Les bénéfices attendus d'une prescription dans un tel contexte sont à l'évidence élevés mais les risques, pour la mère et surtout pour le fœtus et le nouveau-né, sont nombreux. Les données pharmacologiques et les données de tolérance, en particulier l'analyse de la gravité des effets secondaires rapportés chez l'enfant, peuvent fournir des arguments pour choisir une molécule plutôt qu'une autre et pour définir les schémas d'administration. Une synthèse des données disponibles pour les principaux médicaments est présentée ici. Les schémas thérapeutiques sont détaillés dans les chapitres où l'utilisation clinique de ces médicaments est envisagée.

Principes de pharmacologie en cours de grossesse

Pendant la grossesse, l'évolution des caractéristiques physiologiques maternelles, placentaires et fœtales modifie de façon constante la disposition des médicaments chez la mère et dans l'unité fœtoplacentaire. La connaissance des paramètres pharmacociné-

tiques maternels et fœtaux devrait permettre une meilleure adaptation des thérapeutiques administrées.

Pharmacocinétique maternelle

Toutes les étapes du devenir des médicaments dans l'organisme sont modifiées pendant la grossesse [1]. La durée de vidange gastrique augmente alors que la motilité intestinale diminue. Le retentissement sur l'absorption intestinale est variable en fonction des médicaments. La distribution dans l'organisme maternel est principalement altérée par les modifications du poids corporel (et de sa teneur en eau et graisses), du débit cardiaque et des protéines plasmatiques. Ainsi, l'augmentation du volume plasmatique d'environ 50 % accompagnée d'une diminution de la teneur en protéines plasmatiques (notamment en albumine) augmente le volume de distribution de nombreux médicaments, comme l'ampicilline ou la caféine. Le métabolisme hépatique semble peu modifié. En revanche, l'élimination rénale des médicaments est progressivement modifiée par l'augmentation du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Ainsi, de nombreux médicaments sont éliminés plus rapidement pendant la grossesse ; par exemple, la clairance de la digoxine est multipliée par deux en fin de grossesse. Une étude très récente sur l'énoxaparine illustre ces modifications pharmacocinétiques en montrant une augmentation significative de la filtration glomérulaire après 31 SA [2].

Transfert transplacentaire (tableau 1)

Le placenta humain, de type hémochorial, est une structure d'échanges multiples entre les circulations maternelle et fœtale. La surface d'échanges, la perméabilité membranaire et les capacités métaboliques du placenta augmentent progressivement au cours de la grossesse. La surface du placenta est estimée à 1,5 m^2 à 3 mois de grossesse et à 15 m^2 à terme, alors que l'épaisseur des membranes diminue et que la vascularisation placentaire augmente. Ces paramètres sont à prendre en compte lors de l'étude du transfert transplacentaire des médicaments [3].

Le transfert transplacentaire de la plupart des médicaments s'effectue par diffusion passive simple, suivant le gradient des concentrations entre les deux circulations. Seule la fraction libre et non ionisée du médicament traverse les membranes. L'intensité et

Tableau 1.
Paramètres du transfert placentaire des médicaments par diffusion passive.

Caractères de la molécule
Poids moléculaire Ionisation (pKa) Liposolubilit é
Facteurs placentaires
Surface Épaisseur Vascularisation Métabolisme
Facteurs maternels et fœtaux
Liaisons protéiques pH sanguin Vascularisation Métabolisme

la rapidité du transfert placentaire sont conditionnées par les caractéristiques physicochimiques du médicament et par de nombreux facteurs maternels [4]. Certains médicaments ont un transfert actif via des protéines de transport (MDR1, BCRP, etc.) qui font l'objet de recherches pharmacogénétiques [5,6].

Caractéristiques physicochimiques du médicament

La plupart des médicaments ont un poids moléculaire < 1000 et traversent le placenta. Les médicaments de poids moléculaire plus élevé, comme l'héparine, ne peuvent traverser le placenta. Les autres facteurs sont la liposolubilité et le degré d'ionisation au pH sanguin.

Facteurs maternels et fœtaux

Les liaisons protéiques et/ou tissulaires de part et d'autre d'une membrane sont un facteur limitant du transfert transmembranaire. Pour un même médicament, les liaisons aux protéines plasmatiques diffèrent souvent dans les compartiments maternel et fœtal. En effet, les concentrations en protéines liantes et l'affinité de leurs sites de liaisons pour un médicament donné diffèrent dans les deux compartiments. Les concentrations des diverses protéines plasmatiques augmentent progressivement chez le fœtus au cours de la grossesse. À terme, les concentrations en albumine plasmatique sont voisines des concentrations maternelles mais celles de la glycoprotéine acide sont nettement plus faibles chez le fœtus. En revanche, l'affinité des protéines fœtales est réduite, et il en résulte, malgré une concentration plasmatique plus faible, une concentration de la forme libre à l'équilibre égale de part et d'autre du placenta.
Le flux sanguin placentaire conditionne la quantité de médicament disponible localement pour un transfert placentaire. Ses variations modifient le passage rapide dit « flux-dépendant » de certaines molécules non ionisées et très liposolubles, mais n'altèrent pas celui de molécules transférées lentement car fortement ionisées et peu liposolubles.
La différence de pH entre circulations maternelle et fœtale peut être accrue dans des conditions non physiologiques (souffrance fœtale, par exemple), modifiant l'équilibre entre fraction libre et fraction liée d'un médicament et donc sa fraction diffusible.

Métabolisme placentaire

Les biotransformations réalisées par le placenta sont nombreuses, classées en phase 1 (fonctionnalisation) et phase 2 (conjugaison). Étudiées in vitro, elles sont faibles par rapport à celles du foie. Parmi les activités cytochromes P450, l'activité P450 19A1 (aromatase), responsable de la conversion placentaire des androgènes en estrogènes, est importante. L'activité cytochrome P450 1A1, responsable du métabolisme des hydrocarbures aromatiques, est fortement induite chez les femmes enceintes qui fument. Les données concernant les réactions de phase 2 sont limitées. Une activité glutathion S-transférase a été détectée. L'influence du métabolisme placentaire sur le transfert des médicaments paraît donc limitée, sauf dans le cas des stéroïdes. En revanche, certaines activités sont fortement inductibles, par le tabac notamment. Les conséquences fœtales de ces inductions enzymatiques sont à l'étude.

Quantification du transfert placentaire des médicaments cardiovasculaires

Les médicaments peuvent être définis en fonction de l'importance de leur transfert placentaire. Il existe schématiquement trois graduations, les deux premières étant adaptées à la plupart des molécules :

- transfert placentaire élevé ou en excès : le médicament traverse rapidement le placenta et à l'équilibre des concentrations fœtales équivalentes ou supérieures aux concentrations maternelles sont atteintes ;

- transfert placentaire limité : les concentrations plasmatiques fœtales sont plus faibles que les concentrations maternelles. C'est le cas de la nicardipine (Loxen®) [7].

Dans la plupart des cas, le transfert placentaire est quantifié en fin de grossesse à partir des concentrations fœtales mesurées dans le sang du cordon. Le nombre de patientes étudiées peut varier de quelques-unes à plusieurs centaines.

Pharmacocinétique fœtale

Le compartiment fœtal se modifie au cours de la grossesse [8]. Après le passage placentaire, la distribution du médicament dans les tissus fœtaux est influencée par les particularités de la circulation. Le flux sanguin ombilical shunte partiellement le foie par le canal d'Arantius dans des proportions variant de 8 à 92 %. Les activités enzymatiques hépatiques apparaissent à des dates différentes et se développent de façon indépendante. Les capacités fœtales de métabolisme des médicaments restent cependant limitées et peu sensibles aux agents inducteurs, sauf en période prénatale immédiate.

Médicaments et liquide amniotique

Le volume et la composition du liquide amniotique résultent d'un équilibre dynamique entre les unités maternelle, placentaire et fœtale. Le liquide amniotique est le siège de nombreux échanges avec le fœtus à partir de 5–6 mois de grossesse. Ces échanges prédominent dans le sens du fœtus vers le liquide amniotique. De nombreuses études ont montré la présence de médicaments dans le liquide amniotique. Leur cinétique d'apparition est lente, décalée par rapport à la circulation fœtale et elle dépend principalement de la diurèse. Malgré l'existence d'une déglutition fœtale, l'absorption des médicaments à partir du liquide amniotique est faible et concerne surtout les médicaments liposolubles.

Médicaments et allaitement

Le passage d'un médicament dans le lait et ses effets chez le nouveau-né dépendent des caractéristiques de la molécule (poids moléculaire et degré d'ionisation), de facteurs liés à la mère (dose administrée et horaire par rapport à l'allaitement, délai par rapport à l'accouchement) et à l'enfant (âge postnatal, capacités d'absorption et de métabolisme).

La plupart des médicaments passent dans le lait maternel où ils sont retrouvés à des concentrations habituellement faibles. Pour un médicament donné, il est possible de déterminer la quantité ingérée par le nouveau-né par 24 h et le pourcentage de la dose maternelle (rapportée au poids), puis d'évaluer ses risques potentiels (tableau 2). Mais comme les données manquent pour de nombreux produits, il faut alors tenir compte de l'importance du traitement et de son arrêt possible, de sa durée prévisible, de facteurs de risque liés au nouveau-né (prématurité, autres traitements éventuels) avant de décider d'autoriser ou non l'allaitement.

En France, le réseau Médic-Al, créé en 2006 à Paris, peut être contacté par les cliniciens pour s'informer sur la compatibilité des médicaments avec l'allaitement maternel. Les appels sont centralisés au Lactarium d'Île-de-France à l'Institut de puériculture (adresse électronique : ipp-lactarium@wanadoo.fr ; site Internet : http : //monsite.orange.fr/reseau-medic-al/). Une recherche documentée sur le plan pharmacologique est entreprise pour tout médicament dont les informations font défaut. Une base de données pharmacoépidémiologique est activée pour réaliser des études observationnelles sur « médicament et allaitement ».

Tableau 2.
Classification de Thomas W. Hale (T.W. Hale 2006) tenant compte des données pharmacologiques et épidémiologiques disponibles.

L1 : sûr, car la molécule a été largement utilisée par de nombreuses femmes allaitantes sans que l'on ait observé une augmentation d'effets indésirables chez l'enfant. Les études contrôlées chez les femmes allaitantes n'ont pas mis en évidence un risque chez l'enfant, ou la biodisponibilité de la molécule prise par voie orale est négligeable
L2 : **rassurant**, car les données sont limitées chez la femme allaitante. Cependant, il n'a pas été mis en évidence une augmentation des effets indésirables chez l'enfant
L 3 : **sécurité faible**, car aucune donnée contrôlée n'est disponible chez la femme allaitante, le risque d'effets indésirables chez l'enfant allaité est possible. Les données animales ont mis en évidence un risque faible. La molécule ne doit être administrée à la femme allaitante que si le bénéfice justifie le risque potentiel chez l'enfant
L4 : **risqué**, car il existe des données positives chez l'enfant allaité, ou une dose significative a été retrouvée dans le lait maternel. La molécule ne doit être administrée à la femme allaitante que si le bénéfice justifie le risque potentiel chez l'enfant
L5 : **contre-indiqué**, car les données humaines ont mis en évidence un risque significatif d'effets indésirables pouvant être graves chez l'enfant allaité. Il n'y a aucun avantage dans la balance risque/bénéfice justifiant la prise de cette molécule au cours de l'allaitement

La **dose théorique totale** reçue par l'enfant allaité (DTT) est obtenue en multipliant la concentration du médicament mesurée dans le lait maternel par le volume de lait sur 24 h : $DTT_{(\mu g/kg/j)} = [\text{médicament}]_{\text{lait maternel}} \text{ X Volume}_{\text{lait 24 h}}$

Le rapport des DTT est appelé la dose relative reçue par l'enfant (RID pou « *Relative Infant Dose* »). Elle s'obtient en divisant la DTT de l'enfant par la dose reçue par la mère sur la même période.

$RID = ([\text{médicament}]_{\text{lait maternel}} \text{ X Volume}_{\text{lait 24 h}})/\text{dose maternelle}_{(mg/kg/jour)}$

Si la RID est inférieure à 1 %, la quantité de médicament absorbé par l'enfant n'est pas significative et peut autoriser l'allaitement

Le centre IMAGE de l'hôpital Robert-Debré peut répondre ainsi que les 31 CRPV sous contrôle de l'Afssaps (http : //ead.univ-angers.fr/˜ pharmaco/pharmacovigilance/organisation/crpv.htm).

À l'étranger, plusieurs sites Internet renseignent en permanence le clinicien sur le passage des médicaments dans le lait maternel : le site espagnol e-lactantia (www.e-lactancia.org/ingles/inicio.asp), le site belge Cybèle (www.escpweb.org/cybele/fr/cybelef.htm) et le site américain LactMed (http : //toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT) en sont les principaux.

Le site perinatology.com (http : //perinatology.com/) recense plusieurs sites dédiés aux médicaments pendant la grossesse et au cours de l'allaitement :

- Breastfeeding and Maternal Medication World Health Organization, 2002 (www.who.int/child_adolescent_health/documents/55732/en/index.html) ;
- Common Drugs of Abuse National Institute on Drug Abuse (www.drugabuse.gov/drugpages.html) ;
- DART Database Developmental and Reproductive Toxicology Database (http : //toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC) ;
- Drugs in Breastmilk West Midlands Regional Medicines Information Services (www.ukmicentral.nhs.uk/drugpreg/guide.htm) ;
- Drugs in Pregnancy Motherisk's (www.motherisk.org/women/index.jsp) ;
- Drugs, Pregnancy, and Lactation Archive of Ob. Gyn. News articles written by Lee Cohen, Gerald G. Briggs, and Gideon Koren (www.obgynnews.com/content/drugspregnancylactation) ;

- Drug Safety in Lactation (www.medsafe.govt.nz/Profs/PUarticles/lactation.htm) ;
- LactMed (http : //toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT) ;
- Medications and Diagnostic Agents in Pregnancy (www.obfocus.com/resources/medications.htm) ;
- Organization of Teratology Information (http : //otispregnancy.org/otis_fact_sheets.asp) ;
- Physicians Desk Reference (www.pdr.net/login/login.aspx).

Médicaments antihypertenseurs

Quatre médicaments antihypertenseurs injectables ont l'AMM depuis 1999 (tableau 3). Il s'agit de la clonidine (Catapressan®), de la nicardipine (Loxen®), du labétalol (Trandate®) et de la dihydralazine (Nepressol®).
Les médicaments antihypertenseurs ont été classés selon leur mécanisme d'action.

Antihypertenseurs d'action centrale

Ces médicaments agissent sur les centres vasomoteurs bulbaires et inhibent l'activité sympathique périphérique ce qui diminue la pression artérielle systolique et diastolique.

Clonidine (Catapressan®)

Elle est disponible en présentation pour administration orale et intraveineuse. Elle est partiellement métabolisée par le foie (30–40 %) et partiellement éliminée inchangée dans les urines. Sa demi-vie d'élimination est d'environ 24 h.
Les effets indésirables sont limités. Il s'agit principalement de somnolence, de sécheresse de la bouche, d'asthénie, particulièrement marqués en cas d'administration intraveineuse.
La clonidine n'a pas été mise en cause dans la survenue de malformation congénitale. Plusieurs auteurs ont rapporté l'utilisation de la clonidine dans le traitement de l'hypertension artérielle en cours de grossesse [9,10] et n'ont pas mis en évidence d'effet adverse fœtal ou néonatal, et en particulier il n'existe pas de cas rapporté d'hypotension chez le nouveau-né. Quelques observations de poussées hypertensives transitoires chez le nouveau-né ont été rapportées.
La clonidine passe dans le lait maternel. Les données disponibles montrent qu'en cas de traitement maternel à doses habituelles, les quantités ingérées par l'enfant sont faibles. L'allaitement est considéré comme possible sous surveillance du nouveau-né en France. La classification de Thomas W. Hale (tableau 2) est de catégorie L3. La dose théorique reçue pour un nouveau-né allaité sur 24 h est de 0,42 µg/kg/j.

Urapidil

L'urapidil est un antihypertenseur périphérique postsynaptique α1-bloquant avec une action centrale sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT1A. Il n'y a pas de contre-indication inscrite dans les RCP du dictionnaire Vidal quant à son utilisation pendant la grossesse et l'allaitement maternel. La demi-vie est de 3,1 h. Le mécanisme d'action de l'urapidil ne provoque pas de réduction de la circulation placentaire. Dans un essai européen, l'urapidil a été aussi efficace que la dihydralazine pour traiter la PE et mieux toléré avec moins d'effets indésirables (une patiente a eu 1 céphalée vs 6, 0 tachycardie maternelle vs 7 [11]).

Méthyldopa (Aldomet®)

La méthyldopa (Aldomet®) est disponible en présentation pour administration orale et intraveineuse. Après administration orale, la biodisponibilité varie de 25 à 50 % avec

Tableau 3.
Indications AMM et mention grossesse des médicaments antihypertenseurs ayant une AMM pour la prééclampsie (Vidal 2008 et Afssaps 2002).

Médicament	Indications AMM	Mention grossesse et allaitement maternel
Clonidine, Catapressan® injection 0,15 mg/ml	Traitement d'attaque des urgences hypertensives et hypertensions sévères qui imposent une voie d'abord parentérale de courte durée Traitement d'attaque des hypertensions sévères	La clonidine (par voie IM plutôt que IV) peut être prescrite chez ces patientes mais ses caractéristiques pharmacocinétiques (long délai d'action et longue demi-vie) font qu'elle ne doit pas être utilisée en première intention (Afssaps 2002) Aucun effet tératogène chez l'animal Aucun effet nocif chez la femme enceinte ...Toutefois des études épidémiologiques sont nécessaires pour vérifier l'absence de risque Conclusion : son utilisation ne doit être envisagée que si nécessaire
Nicardipine, Loxen® injection 10 mg/ml	HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic à court terme, notamment lors de certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel	L'utilisation de la nicardipine ne doit être envisagée au cours des deux premiers trimestres de la grossesse que si nécessaire L'utilisation de la nicardipine lors du troisième trimestre de la grossesse est à l'origine d'un effet tocolytique marqué pouvant entraver le déclenchement spontané du travail, mais n'a révélé aucun effet fœtotoxique propre de cette molécule Il existe un faible passage de la nicardipine dans le lait maternel. L'utilisation brève (< 1 semaine) de ce traitement en post-partum autorise l'allaitement sous réserve d'une surveillance de la pression artérielle néonatale
Labétalol, Trandate® injection 100 mg	HTA accompagnée d'une atteinte viscérale menaçant le pronostic à court terme, notamment lors de certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel	Aucun effet tératogène chez l'animal. En clinique, aucun effet tératogène n'est rapporté à ce jour Chez le nouveau-né de mère traitée, l'effet β-bloquant persiste plusieurs jours après la naissance avec parfois défaillance cardiaque ...Par ailleurs, bradycardie, détresse respiratoire et hypoglycémie ont été signalées. Une surveillance attentive du nouveau-né (fréquence cardiaque et glycémies pendant 3–5 j) est recommandée en milieu spécialisé
Dihydralazine, Nepressol® injection 25 mg/2 ml	Certaines PE graves mettant en jeu le pronostic vital maternel En l'absence de contre-indication, le Nepressol® sera administré en association à un β-bloquant injectable	

une variabilité importante. Ce médicament n'est pas lié aux protéines plasmatiques. Il est métabolisé par le foie (50 %) et éliminé par voie rénale. Sa demi-vie d'élimination est 1,7 h. Le délai d'action est de 3–6 h.
Les effets indésirables sont principalement hématologiques. Une anémie hémolytique justifiant l'arrêt du traitement survient chez 0,1–0,2 % des patients traités, alors que 20–40 % d'entre eux ont un test de Coombs positif. Plus rarement, une agranulocytose réversible peut survenir. Les complications cardiovasculaires sont beaucoup plus rares : ralentissement du rythme cardiaque, bloc auriculoventriculaire, hypotension. Les complications neurologiques (vertiges, céphalées) sont fréquentes (10–15 % des patients). À l'inverse, les effets gastro-intestinaux sont rares (pancréatite, hépatite).
De nombreuses études, portant sur un total de 1157 femmes enceintes hypertendues, n'ont pas mis en évidence d'effet adverse du traitement par méthyldopa. En particulier, la méthyldopa administrée par voie orale à la dose de 250 mg 3 fois/j chez 25 femmes enceintes présentant une HTA du 3e trimestre de la grossesse a permis une diminution de la pression artérielle maternelle, sans modification de l'hémodynamique fœtale et sans effet adverse fœtal ou néonatal [12]. L'étude de Baker et al. a comparé 54 femmes traitées par méthyldopa à 52 femmes contrôles ne recevant que des sédatifs [13]. L'efficacité de la méthyldopa pour réduire l'HTA s'accompagnait, dans le groupe traité, d'une réduction du nombre d'enfants mort-nés et de nouveau-nés de poids légèrement supérieur.
Une pression artérielle systolique basse durant les deux premiers jours de vie a été rapportée [14].
En cas de traitement débuté entre 16 et 20 SA, une diminution du périmètre crânien a été observée à la naissance par rapport à un groupe contrôle. Cet effet persiste à 4 ans de manière isolée chez les garçons [15,16]. Une étude randomisée (100 femmes) comparant la méthyldopa et l'oxprénolol n'a pas confirmé ce résultat et a montré que le périmètre crânien des enfants exposés était similaire dans les deux groupes à la naissance [17]. La survenue d'une hépatite toxique a été rapportée chez une femme enceinte sous méthyldopa [18]. Un syndrome d'obstruction nasale, par ailleurs décrit chez l'adulte et l'enfant, a été observé en période néonatale [19]. La méthyldopa est l'un des antihypertenseurs d'utilisation validée et sûre au cours de la grossesse [20].
L'allaitement est compatible avec un traitement par méthyldopa, sous surveillance. La dose théorique ingérée est de 0,03 mg/kg/j. La classification de Thomas W. Hale est de catégorie L2.

Antihypertenseurs d'action périphérique : dihydralazine et inhibiteurs calciques

Dihydralazine (Nepressol®)

La dihydralazine n'existe plus que sous forme injectable.
L'hydralazine et la dihydralazine diminuent les résistances vasculaires périphériques en agissant directement sur la musculature lisse vasculaire. La dihydralazine n'a pas d'effet cardiaque direct mais ses effets vasculaires sont responsables d'une augmentation de la fréquence et du débit cardiaques.
Dans le compartiment vasculaire, le médicament est fortement lié aux protéines plasmatiques (85 %). Il est métabolisé par acétylation, voie métabolique sous contrôle génétique. À posologies identiques, les métaboliseurs lents présentent des concentrations plasmatiques plus élevées que les métaboliseurs rapides et, en cas d'administration prolongée, des risques plus importants de lupus induit.
L'administration de dihydralazine peut se compliquer d'effets secondaires à type d'hyperkinésie circulatoire avec palpitations, prévenue par l'association d'un médicament

β-bloquant. Des céphalées ont aussi été rapportées. Magee et al. ont évalué les effets indésirables de l'hydralazine dans le cadre d'une méta-analyse de 21 essais incluant 893 patientes traitées pour une PE [21]. L'hydralazine était associée à plus d'effets indésirables maternels et fœtaux que les autres antihypertenseurs (labétalol, nifédipine, isradipine ou kétansérine). Ces effets indésirables étaient des céphalées (40 vs 17 %), des palpitations (18 vs 0 %), une tachycardie maternelle (24 vs 0 %), des effets adverses sur le cœur du fœtus (11 vs 0 %) ; le score Apgar était significativement plus bas à 1 min (67 vs 15 %) mais ceci était corrigé à 5 min [21]. L'ensemble de ces effets indésirables peuvent être confondus avec les symptômes de l'éclampsie.
Les données animales chez la souris et le lapin ont mis en évidence des atteintes squelettiques, notamment des phalanges distales, attribuées à une diminution du flux sanguin utéroplacentaire plutôt qu'à un effet tératogène. Chez le rat, aucun effet tératogène n'a accompagné l'administration de doses élevées, la diminution du poids des fœtus étant plus probablement liée à une toxicité maternelle du produit à doses élevées [22].
Chez la femme enceinte présentant une PE, la diminution de la pression artérielle s'accompagne d'une augmentation du rythme cardiaque maternel et d'une diminution des résistances vasculaires.
L'hydralazine présente des risques d'hypotension artérielle sévère en cas de remplissage insuffisant. Deux cas d'hypotension artérielle ayant entraîné le décès de la mère ont été rapportés sous association hydralazine-diazoxide [23].
La survenue de complications fœtales liées à une diminution de la perfusion placentaire est discutée [24], particulièrement en cas de baisse brutale chez des patientes hypovolémiques [25]. Ainsi, des anomalies du rythme cardiaque fœtal ont été rapportées en cas d'administration intraveineuse continue d'hydralazine, conduisant certains auteurs à proscrire ces modalités d'administration [24,26].
Un cas de lupus induit a été décrit chez une femme enceinte de 20 semaines et traitée par hydralazine intraveineuse, associé à une atteinte fœtale avec tamponnade ayant entraîné le décès postnatal précoce de l'enfant, né au poids de 780 g [27].
Une thrombocytopénie avec saignements a été rapportée chez trois nouveau-nés dont la mère avait été traitée par hydralazine de manière prolongée au cours du 3e trimestre de grossesse [28], cette complication néonatale étant aussi décrite en cas de PE grave, en dehors de toute exposition à l'hydralazine. La survenue d'hypothermie néonatale a aussi été décrite. Par ailleurs, son utilisation au cours du 3e trimestre de grossesse a pu se compliquer d'atteinte hépatique chez les patientes en PE [29]. La prise en compte de la balance risque/bénéfice maternofœtale de l'hydralazine devrait peser dans le choix de l'antihypertenseur en 1re ligne dans la PE en comparaison avec d'autres antihypertenseurs aussi efficaces et mieux tolérés actuellement [30].
Le passage dans le lait maternel de la dihydralazine est limité, un enfant reçoit une dose théorique de 25,5 μg/kg/j, ce qui permet d'autoriser l'allaitement, sous surveillance. La classification de Thomas W. Hale est de catégorie L2.

Médicaments inhibiteurs calciques

Les inhibiteurs calciques sont des agents vasodilatateurs artériels. Ces médicaments ont une biodisponibilité faible (20 %) en raison d'un important effet de premier passage. Ils sont fortement liés aux protéines plasmatiques (95 %) et principalement éliminés par métabolisme hépatique. Leur demi-vie d'élimination varie en fonction des molécules. Elle est de 3–7 h pour le vérapamil, de 2–5 h pour la nifédipine et d'environ 8 h pour la nicardipine. Le passage transplacentaire et lacté est très faible pour la nicardipine [7].
Les effets indésirables rapportés avec les inhibiteurs calciques sont principalement des vertiges et céphalées, des rashs cutanés et une hyperplasie gingivale en cas d'administration prolongée.

Deux sont utilisés : la nifédipine et la nicardipine.

Nifédipine

Chez la brebis gestante, l'administration intraveineuse de nifédipine permet une diminution progressive de la pression artérielle accompagnée de réduction du flux sanguin placentaire et d'hypoxie fœtale [31]. Les études chez le rat ont montré l'augmentation de l'incidence des morts fœtales et des anomalies de la croissance fœtale chez les rats nouveau-nés exposés in utero à des doses variant de 4 à 42 fois les doses maximales utilisées chez la femme enceinte [32,33]. À des doses plus faibles sont rapportées des défaillances cardiaques et des diminutions pondérales chez le fœtus [34,35].

Les données d'utilisation de la nifédipine chez la femme enceinte en fin de grossesse concluent à son efficacité dans la PE sévère et à sa bonne tolérance à la fois chez la mère et l'enfant [36].

Une observation rapporte cependant la survenue d'une hypotension maternelle sévère avec détresse fœtale majeure, survenue après l'utilisation de nifédipine par voie sublinguale chez une femme toxémique traitée à 33 semaines de grossesse [37].

Deux observations ont objectivé de possibles interactions entre la nifédipine et le sulfate de magnésium, responsable de blocage neuromusculaire avec difficultés de déglutition et de respiration [38,39].

Nicardipine

De nombreuses données d'expérimentation animale obtenues chez le rat, la brebis ou le singe, ont objectivé les effets sur le myomètre (inhibition des contractions utérines) et les effets cardiovasculaires (tachycardie, chute tensionnelle, réduction du flux sanguin utéroplacentaire) de la nicardipine.

La nicardipine a été utilisée comme agent antihypertenseur en cas d'HTA modérée ou sévère chez la femme enceinte, par voie orale ou intraveineuse et sans effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né. De plus, au cours d'une étude randomisée ouverte, la nicardipine a été plus efficace que le métoprolol pour réduire une HTA de la grossesse, le taux de césarienne pour détresse fœtale majeure étant significativement plus faible (6 vs 28 %) [40,41]. Plusieurs études de niveau de preuve élevé confirment une efficacité et une tolérance supérieures des inhibiteurs calciques (nifédipine, nicardipine) par rapport aux autres antihypertenseurs dans le respect des contre-indications [42–48].

Le passage du médicament dans le lait a été évalué chez 11 femmes hypertendues traitées par nicardipine (dont une par voie intraveineuse continue), le nouveau-né recevait au maximum 0,05 % de la dose maternelle rapportée au poids. Ces données ont permis d'autoriser l'allaitement sous nicardipine, sous surveillance du nouveau-né souvent prématuré ou de petit poids de naissance [49]. La dose théorique reçue sur 24 h est de 0,66 µg/kg. La classification de Thomas W. Hale est de catégorie L2.

β-bloquants et α/β-bloquants : labétalol

Les médicaments β-bloquants peuvent être classés en fonction de leur sélectivité pour les récepteurs β1 cardiaques et β2 vasculaires. Lorsqu'ils sont administrés à doses thérapeutiques usuelles, les médicaments sélectifs β1 (aténolol) ont principalement des effets inhibiteurs cardiaques et ont moins d'effets sur les récepteurs β2 vasculaires et bronchiques.

La plupart des médicaments β-bloquants ont une absorption supérieure à 75 %, sauf l'aténolol et le nadolol. Ils sont pour la plupart métabolisés par le foie (pouvant produire des métabolites actifs) et éliminés par voie rénale. Les médicaments β-bloquants traversent facilement le placenta. Les concentrations dans le sang fœtal sont comparables

aux concentrations maternelles pour l'aténolol, le métoprolol et le sotalol. Le passage placentaire du propranolol varie selon les publications de 0,1 à 1.
De nombreux effets indésirables fœtaux et néonatals sont rapportés avec les β-bloquants, dont la survenue de bradycardie néonatale et/ou d'hypoglycémie ; certains, dont le RCIU, doivent être analysés en prenant en compte le retentissement sur l'enfant de la pathologie maternelle [50,51].
Le labétalol est un médicament α/β-bloquant. En cas de PE, le labétalol permet d'obtenir une diminution de la pression artérielle maternelle sans modification du flux sanguin placentaire ou de la veine ombilicale [52]. En raison des propriétés β-bloquantes de ce médicament, les effets fœtaux et néonatals des β-bloquants ont été recherchés. Les résultats des différentes publications sont contradictoires. Deux études ont mis en évidence des bradycardies néonatales chez un nombre limité d'enfants. La survenue d'une hypotension artérielle néonatale transitoire est aussi rapportée [53]. La recherche d'autres paramètres de blocage β-adrénergique s'est révélée négative. D'autres études ne mettent pas en évidence ces effets indésirables du labétalol chez le nouveau-né [54]. Un cas d'hypoglycémie a été rapporté chez un nouveau-né dont la mère recevait à la fois du labétalol et un diurétique thiazidique. Par ailleurs, le RCIU rapporté avec d'autres molécules de cette classe pharmacologique n'a pas été mis en évidence avec le labétalol.
Le labétalol est associé à une bradycardie néonatale plus fréquente qu'avec l'hydralazine (21 vs 0 %). La mortalité périnatale, le taux d'admission en unité de soins intensifs néonatals, l'hypotension, l'hypothermie et l'hypoglycémie néonatales n'apparaissent pas différents entre le labétalol et d'autres antihypertenseurs (nifédipine, hydralazine, kétansérine) [21]. Le labétalol peut être utilisé en cas d'allaitement maternel, une surveillance est indiquée en raison des risques potentiels d'effet β-bloquant chez le nouveau-né. La dose théorique totale reçue sur 24 h est estimée à 99,3 µg/kg/j. Thomas W. Hale le classe L2. L'allaitement est compatible aux doses prescrites.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Ces deux classes d'antihypertenseurs largement prescrits en cardiologie sont **contre-indiquées** au cours de la grossesse (2e et 3e trimestres) car fœtotoxiques. Ils inhibent l'action de l'angiotensine II qui est un facteur de croissance fœtale indispensable après 10 SA pour le développement des os longs et le développement rénal [46,55].

Médicaments anticonvulsivants

Sulfate de magnésium

Il est présenté au chapitre 10.

Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des molécules lipophiles à tropisme cérébral qui traversent facilement la barrière placentaire, surtout en fin de grossesse.
Les études de tératogenèse chez l'animal ont montré une augmentation de l'incidence des fentes labiopalatines après exposition au diazépam. Chez l'homme, le lien entre exposition aux benzodiazépines et certaines malformations a été discuté mais n'a pas été confirmé par de larges séries. Le risque malformatif, s'il existe, semble donc faible.
Les problèmes rencontrés chez le nouveau-né dépendent de la demi-vie de la molécule, de la dose maternelle totale et de l'heure de la dernière prise avant l'accouchement,

l'élimination des benzodiazépines étant plus lente chez le nouveau-né que chez l'adulte (diazépam : 25–100 h). L'administration de benzodiazépines au long cours pendant la grossesse peut entraîner une intoxication de sévérité variable comportant dépression respiratoire, troubles de la thermorégulation, difficulté de succion, hyporéactivité, hy potonie (*floppy infant syndrome*). Ces troubles peuvent persister environ une semaine avec les benzodiazépines de durée d'action intermédiaire (< 24 h) et trois semaines avec les benzodiazépines de durée d'action longue (> 24 h), et être suivis inconstamment par un syndrome de sevrage se manifestant par une hyperexcitabilité, des trémulations, des convulsions, une hypertonie, des troubles digestifs à type de diarrhées et de vomissements. Des dosages de benzodiazépines peuvent être pratiqués au sang du cordon puis chez le nouveau-né.

Le diazépam et son métabolite, le desméthyl-diazépam, passent dans le lait maternel et s'y accumulent. Les concentrations chez le nouveau-né peuvent atteindre des taux élevés, jusqu'à 30 % des concentrations sériques maternelles. Quelques cas de cyanose et de sédation ont été décrits. L'allaitement sous diazépam est déconseillé car le diazépam a une demi-vie longue et un métabolite actif. L'accumulation du midazolam dans le lait maternel est moins importante et la demi-vie d'élimination chez le nouveau-né plus brève que celle du diazépam.

Néanmoins, l'American Academy of Paediatrics déconseille l'allaitement en cas d'administration prolongée de ces deux médicaments en raison d'effets possibles à court et long terme sur le système nerveux central. La dose théorique totale reçue est de 11,7 µg/kg/j. Thomas W. Hale les classe L4.

Médicaments anticoagulants : aspirine et héparines de bas poids moléculaire

Acide acétylsalicylique : aspirine

L'aspirine possède des propriétés antiagrégantes plaquettaires, antalgiques, antipyrétiques, anti-inflammatoires par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Elle est utilisée à faibles doses, variant de 50 à 150 mg/j, dans la prévention de la PE.

L'aspirine est tératogène chez les rongeurs, le singe, le chien, le chat, responsable d'anomalies de fermeture du tube neural, d'anomalies squelettiques et fentes palatines. Aux doses de 250 et 1000 mg/kg (très supérieures aux doses thérapeutiques humaines), des fausses couches et des morts in utero sont observées dans toutes les espèces.

Dans l'espèce humaine, le risque de malformation congénitale en cas d'exposition à l'aspirine au cours du 1er trimestre a été largement débattu, les études disponibles fournissant parfois des résultats divergents. Ceci est le cas par exemple pour l'association entre aspirine et malformations cardiaques congénitales [56]. Cependant, les données épidémiologiques ne mettent pas en évidence d'association entre la prise d'aspirine au 1er trimestre et une augmentation du taux de malformation [57]. Seule une association entre gastroschisis et administration d'aspirine ou d'ibuprofène pendant le 1er trimestre de la grossesse semble possible d'après deux études cas-témoin portant respectivement sur 110 et 45 enfants présentant un gastroschisis [58–60].

L'aspirine utilisée à doses élevées au cours des 2e et 3e trimestres de grossesse peut être responsable d'effets indésirables maternels tels qu'une augmentation de la durée du travail, et d'effets fœtaux tels qu'une fermeture prématurée du canal artériel avec HTA pulmonaire et effets rénaux [61,62]. La diminution de l'agrégation plaquettaire s'accompagne d'un risque hémorragique, en particulier d'hémorragie intracérébrale, chez le prématuré et le nouveau-né de faible poids de naissance [63].

L'administration de faibles doses d'aspirine provoque une inhibition irréversible de la cyclooxygénase plaquettaire et donc une inhibition de la synthèse du thromboxane prédominant sur celle de la prostacycline, et un effet antiagrégant plaquettaire. À distance, 427 enfants exposés durant la grossesse à de faibles doses et suivis pendant 18 mois présentaient un développement normal [64].
Enfin, plusieurs études ont montré que l'administration de faibles doses en fin de grossesse n'exposait pas le nouveau-né à un risque hémorragique particulier [65–67]. Le suivi à 12 et 18 mois des enfants n'a pas montré de retentissement sur le développement [68].
Ainsi, l'administration de doses anti-inflammatoires d'aspirine en fin de grossesse doit être évitée en raison des risques maternels et fœtaux : prolongement de la gestation et du travail, risque hémorragique, risque de fermeture prématurée du canal artériel. En revanche, les faibles doses utilisées chez les femmes ayant un risque d'HTG, de PE, et chez le fœtus avec un RCIU, présentent des risques fœtaux très limités.
En fin de grossesse, il est conseillé par certains auteurs d'interrompre le traitement 5 j avant la date présumée d'accouchement ou de surveiller le nouveau-né [65,69]. Une étude portant sur 891 femmes, comparant l'administration de faibles doses d'aspirine à un placebo, n'a pas mis en évidence d'augmentation des complications hémorragiques maternelles et fœtales dans le groupe traité [70].
L'aspirine passe dans le lait maternel, et la dose ingérée par le nouveau-né varie de 1,4 à 8 % de la dose maternelle rapportée au poids. La dose théorique reçue sur une journée est estimée à 0,2535 mg/kg/j. Thomas W. Hale classe l'acide acétylsalicylique en L3. L'allaitement est possible en cas de traitement court, à doses < 2 g/j.

Héparines de bas poids moléculaire

Les HBPM sont intéressantes lorsqu'elles sont comparées aux héparines standard non fractionnées en raison de leur facilité d'administration (1 injection/j en traitement préventif), d'une demi-vie plasmatique plus longue, d'une meilleure biodisponibilité et d'effets secondaires moins fréquents (ostéoporose, hémorragie et thrombopénie) [71–74].
Les posologies habituelles sont les suivantes : 4000 à 5000 UI anti-Xa par voie sous-cutanée en une seule injection par jour en traitement préventif, jusqu'à 100 UI anti-Xa/kg toutes les 12 h en curatif [75,76]. La surveillance porte sur la numération des plaquettes et sur le dosage de l'activité anti-Xa suivant les recommandations de la Sfar 2005 (tableau 4).
Les études expérimentales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène chez le rat et le lapin. Une augmentation des morts fœtales et des malformations, surtout de type oculaire, a été constatée chez le rat et le lapin traités par 360 mg/kg/j.
En cours de grossesse, les indications principales des HBPM sont la prévention et le traitement de la maladie veineuse thromboembolique (les principales études correspondant à la première indication sont présentées dans le tableau 4). Les données d'utilisation des HBPM chez les patientes porteuses de valves cardiaques sont limitées [85].
Une étude rétrospective a porté sur des femmes enceintes présentant des antécédents de PE ou de RCIU : 26 femmes présentant une thrombophilie ont été traitées par la nadroparine en association avec de faibles doses d'aspirine pendant toute la durée de la grossesse et trois semaines après l'accouchement, le groupe contrôle étant constitué de 19 femmes enceintes sans thrombophilie et traitées par aspirine seule, les auteurs concluaient à un effet favorable de l'HBPM [86].

Tableau 4.
Prévention de la maladie thromboembolique par les HBPM.

Étude	Population Grossesses à risque	HBPM, posologie	Résultats
Rasmussen [77]	27	Daltéparine, 2500–10 000 UI/j	Absence de thrombose, de modification biologique, de complication hémorragique à l'accouchement
Horellou [78]	41 grossesses avec thrombophilie	Énoxaparine, 4000 UI/j ou Nadroparine, 4100 UI/j	Absence d'effet indésirable maternel ou fœtal
Dulitzki [79]	41	Énoxaparine, 40 mg/j	1 cas de thrombose des membres inférieurs Absence de complication hémorragique à l'accouchement
Daskalakis [80]	18	Nadroparine, 6150 UI/j	1 fausse couche spontanée à 10 SA Absence d'effet indésirable maternel ou fœtal
Hunt [81]	34	Daltéparine, 5000 UI/j en moyenne	Absence de thrombose, de modification biologique, de complication hémorragique à l'accouchement
Nelson-Piercy [82]	69 dont 61 à risque	Énoxaparine, 40 mg/j	1 embolie pulmonaire en période post-partum Absence de complication biologique Densité osseuse diminuée chez 32 % des patientes
Blomblack [83]	25	Daltéparine, 2500 à 7500 UI/j	Absence de thrombose et de complication hémorragique
Pettila [84]	105	Daltéparine, 4631 UI/j	Absence d'effet indésirable maternel ou fœtal

Une synthèse de la littérature et des données du groupe de travail de l'International Society on Thrombosis and Haemostasis a permis d'analyser le suivi de 486 femmes enceintes ayant reçu une HBPM en cours de grossesse. Elles étaient réparties en deux groupes en fonction de l'absence ou de la présence de facteurs de comorbidité. Aucune malformation n'a été observée. Les complications fœtales et néonatales (interruption de la grossesse observée au cours des trois trimestres ou naissance prématurée) ont été observées dans 13,4 % des grossesses avec facteurs de comorbidité et 3,1 % en leur absence, ceci correspondant aux données de la population générale. Les auteurs concluent que les HBPM constituent une alternative au traitement par héparine non fractionnée pendant la grossesse, sans danger pour le fœtus. Les effets secondaires rapportés ont été des hémorragies minimes, des manifestations allergiques et un cas d'ostéoporose [87].
Les HBPM n'augmentent pas le risque de saignement maternel au cours de la grossesse. Une surveillance étroite est nécessaire pendant la durée du péripartum et les HBPM doivent être stoppées au minimum 12 h avant l'heure estimée de la délivrance. L'incidence des réactions immunitaires chez la mère est faible. Le fondaparinux sodique (Arixtra®) et le danaparoïde (Orgaran®) peuvent être une alternative à l'héparine chez les femmes qui ont une thrombopénie induite par l'héparine. L'utilisation à long terme des HBPM a été responsable d'une ostéopénie. Pour réduire ce risque, une supplémentation en calcium et vitamine D est proposée tout au long de la grossesse chez les femmes recevant une HBPM. Aucune anomalie fœtale ou néonatale n'a été imputée aux HBPM maternelles car elles ne traversent ni le placenta ni l'épithélium lacté. La tolérance des HBPM a été étudiée au cours des grossesses compliquées de PE [88-90], les données récentes sont en faveur d'une meilleure tolérance maternelle de l'utilisation des HBPM en comparaison avec l'héparine non fractionnée.
Allaitement : les HBPM ayant un poids moléculaire très supérieur à 1000 daltons ne franchissent pas la barrière lactée. L'allaitement est possible.

Inhibiteurs de la montée laiteuse

La bromocriptine est un agoniste dopaminergique de la famille des dérivés de l'ergot de seigle. Elle est utilisée en post-partum pour inhiber la lactation.
En période post-partum, des accidents graves ont et décrits chez des femmes traitées par bromocriptine. Il s'agit d'HTA, de convulsions, d'accidents ischémiques (myocardiques ou cérébraux) puis plus récemment d'arythmies cardiaques provoquant des collapsus circulatoires [91-95]. Ces accidents sont rares et le rôle joué par la bromocriptine difficile à affirmer.
Cependant, dès 1994, le laboratoire commercialisant la bromocriptine a supprimé l'indication « inhibition de la lactation » de l'AMM aux États-Unis à la suite d'effets indésirables cardiovasculaires, notamment chez les femmes avec des antécédents d'HTG ou avec des facteurs de risque vasculaire [96,97].
En France, l'indication de la bromocriptine pour inhibition de la lactation persiste, mais l'HTG sévère est une contre-indication absolue à son administration.
Par extension, les autres agonistes dopaminergiques, dont certains sont des dérivés de l'ergot de seigle, sont utilisés pour inhiber la lactation (quinagolide chlorhydrate, cabergoline). Ils sont contre-indiqués chez les femmes avec HTA ou PE.

Conclusion

Les médicaments de la PE sont destinés au traitement d'une pathologie maternelle dont les complications menacent à la fois la mère et l'enfant. Les bénéfices attendus du traitement, qu'il soit curatif ou préventif, sont à l'évidence élevés et les risques poten-

tiels peuvent être limités par le choix de la molécule la plus adaptée et par l'analyse des données disponibles sur ses modalités d'utilisation. En 2008, la nicardipine semble être l'antihypertenseur qui offre la meilleure balance risque/bénéfice dans le traitement de la prééclampsie. Les connaissances récentes en matière de pharmacocinétique des médicaments permettent aux femmes traitées d'entreprendre le plus souvent un allaitement maternel sans risque pour l'enfant.

Références

Bases de données : Medline, PubMed, Ovide
Période d'interrogation : sans limites

1. Mattison D.R., Malek A., Cistola C. Physiologic adaptations to pregnancy : Impact on pharmacokinetics. In : Yaffe-Aranda, ed. Pediatric Pharmacology, Therapeutic Principles in Practice (2nd edition). Philadelphia : WB Saunders Company; 1993. p. 81–96.
2. Lebaudy C., Hulot J.S., Amoura Z., Costedoat-Chalumeau N., Serreau R., Ankri A., et al. Changes in enoxaparin kinetics on anti-Xa activity during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. Clin Pharmacol Ther 2008 ; 84 : 370–7.
3. Kaufmann P., Schellen I. Placental development. In : Polin R.A., Fox W.W., eds. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia : Saunders ; 1992. p. 47–56.
4. Pacifici G.M., Nottoli R. Placental transfer of drugs administered to the mother. Clin Pharmacokinet 1995 ; 28 : 235–69.
5. Evseenko D.A., Murthi P., Paxton J.W., Reid G., Emerald B.S., Mohankumar K.M., et al. The ABC transporter BCRP/ABCG2 is a placental survival factor, and its expression is reduced in idiopathic human fetal growth restriction. FASEB J 2007 ; 21 : 3592–605.
6. Ceckova-Novotna M., Pavek P., Staud F. P-glycoprotein in the placenta : expression, localization, regulation and function. Reprod Toxicol 2006 ; 22 : 400–10.
7. Bartels P.A., Hanff L.M., Mathot R.A., Steegers E.A., Vulto A.G., Visser W. Nicardipine in pre-eclamptic patients : placental transfer and disposition in breast milk. BJOG 2007 ; 114 : 230–3.
8. Ward R.M. Pharmacological treatment of the fetus : Clinical pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet 1995 ; 28 : 343–50.
9. Horvarth J.S., Phippard A., Khorda A., Henderson-Smart D., Child A., Tiller D.J. Clonidine Hydrochloride – A safe and Effective Antihypertensive Agent in Pregnancy. Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 634–8.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

10. Wing-Tin L.N.G., Frelon J.H., Hardy F., Bazin C. Clonidine et traitement des urgences hypertensives de la femme enceinte. Rev Fran Gynecol Obstet 1987 ; 82 : 519–22.
11. Wacker J.R., Wagner B.K., Briese V., Schauf B., Heilmann L., Bartz C., et al. Antihypertensive therapy in patients with pre-eclampsia : A prospective randomised multicentre study comparing dihydralazine with urapidil. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 127 : 160–5.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 10

12. Montan S., Anandakamur C., Arulkumaran S., Ingemarson I., Ratman S.S. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 152–6.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 6

13. Baker P.A., Chadd M.A., Humphreys D.M., Leather H.M. Controlled Trial of Hypotensive Agents in Hypertension in Pregnancy. Br Heart J 1968 ; 30 : 871.
14. Whitelaw A. Maternal methyldopa treatment and neonatal blood pressure. Br Med J 1981 ; 283 : 471.
15. Moar V.A., Jefferies M.A., Mutch L.M.M., Ounsted M.K., Redman C.W.G. Neonatal head circumference and the treatment of maternal hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1978 ; 85 : 933–7.
16. Ounsted M.K., Moar V.A., Good F.J., Redman C.W.G. Hypertension during pregnancy with and without specific treatment ; the development of the children at the age of four years. Br J Obstet Gynaecol 1980 ; 87 : 19–24.
17. Fidler J., Smith V., Fayers P., de Swiet M. Randomized controlled comparative study of methyldopa and oxprenolol in treatment of hypertension in pregnancy. Br J Med 1983 ; 286 : 1927–30.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 10

18. Smith G.N., Piercy W.N. Methyldopa hepatotoxicity in pregnancy : A case report. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 222–4.
19. Le Gras M.D., Seifert B., Casiro O. Neonatal nasal obstruction associated with methyldopa treatment during pregnancy. Am J Dis Child 1990 ; 144 : 143–4 [letter].
20. Clivaz Mariotti L., Saudan P., Landau Cahana R., Pechère-Bertschi A. Hypertension in pregnancy. Rev Med Suisse 2007; 3 : 2012, 2015–6, 2018.

21. Magee L.A., Cham C., Waterman E.J., Ohlsson A., von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. BMJ 2003 ; 327 : 955–60.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 5	Tot : 12

22. Pryde P.G., Abel E.L., Hannigan J., Evans M.I., Cotton D.B. Effects of hydralazine on pregnant rats and their fetuses. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1027–31.
23. Henrich W.L., Cronin R., Miller P.D., Anderson R.J. Hypotensive Sequelae of Diazoxide and Hydralazine Therapy. JAMA 1977 ; 237 : 264–5.
24. Spinnato J.A., Sibai B.M., Anderson G.D. Fetal distress after hydralazine therapy for severe pregnancy-induced hypertension. South Med J 1986 ; 79 : 559–62.
25. Derham R.J., Robinson J. Severe pre-eclampsia : Is vasodilation therapy with hydralazine dangerous for the preterm fetus ? Am J Perinatol 1990 ; 7 : 39–44.
26. Kirshon B., Wasserstrum N., Cotton D.B. Should continuous hydralazine infusions be utilized in severe pregnancy-induced hypertension ? Am J Perinatol 1991 ; 8 : 206–8.
27. Yemini M., Shoham Z., Dgani R., Lancet M., Mogilner B.M., Nissim F., et al. Lupus-like syndrome in a mother and newborn following administration of hydralazine : A case report. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989 ; 30 : 193–7.
28. Widerlöv E., Karlman I., Storsäter J. Hydralazine-induced neonatal trombocytopenia. N Engl J Med 1980 ; 303 : 1235.
29. Hod M., Friedman S., Schoenfeld A., Theodor E., Ovadia J. Hydralazine-induced hepatitis in pregnancy. Int J Fertil 1986 ; 31 : 352–5.
30. Duley L., Henderson-Smart D.J., Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 3 : CD001449.Update of : Cochrane Database Syst Rev 2002 ; 4 : CD001449.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 5	Tot : 11

31. Harake B., Glibert R.D., Ashwal S., Power G.G. Nifedipine : Effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 1003–8.
32. Cabov A.N., Palka E. Some effects of Cordipin® (nifedipine) administered during pregnancy in the rats. Teratology 1984 ; 29 : 21A.
33. Richichi J., Vasilenko P. The effects of nifedipine on pregnancy outcome and morphology of the placenta, uterus, and cervix during late pregnancy in the rat. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 797–803.
34. Momma K., Takao A. Fetal cardiovascular effects of nifedipine in Rats. Pediatr Res 1989 ; 26 : 442–7.
35. Furuhashi N., Tsujiei M., Kimura H., Yajima A. Effects of nifedipine on normotensive rat placental blood flow, placental weight and fetal weight. Gynecol Obstet Invest 1991 ; 32 : 1–3.
36. Murray C., Haverkamp A.D., Orleans M., Berga S., Oecht D. Nifedipine for treatment of preterm labor : A historic prospective study. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 52–6.
37. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynaecol 1993 ; 100 : 959–61.
38. Snyder S.W., Cardwell M.S. Neuromuscular blockage with magnesium sulfate and nifedipine. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 35–6.
39. Waisman G.D., Mayorga L.M., Camera M.I., Vignolo C.A., Martinotti A. Magnesium plus nifedipine : Potentiation of hypotensive effect in pre-eclampsia ? Am J Obstet Gynecol 1988 ; 159 : 308–9.
40. Carbonne B., Jannet D., Touboul C., Khelifati Y., Milliez J. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 908–14.
41. Jannet D., Carbonne B., Sebban E., Milliez J. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy : A randomized comparative trial. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 354–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 10

42. Frishman W.H., Veresh M., Schlocker S.J., Tejani N. Pathophysiology and medical management of systemic hypertension in preeclampsia. Curr Hypertens Rep 2006 ; 8 : 502–11.
43. Hanff L.M., Vulto A.G., Bartels P.A., Roofthooft D.W., Bijvank B.N., Steegers E.A., et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. J Hypertens 2005 ; 23 : 2319–26.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 0	Tot : 6

44. Elatrous S., Nouira S., Ouanes Besbes L., Marghli S., Boussarssar M., Sakkouhi M., et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy : prospective comparison of nicardipine and labetalol. Intensive Care Med 2002 ; 28 : 1281–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 7

45. Seki H., Takeda S., Kinoshita K. Long-term treatment with nicardipine for severe pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002 ; 76 : 135–41.
46. von Dadelszen P., Menzies J., Gilgoff S., Xie F., Douglas M.J., Sawchuck D., et al. Evidence-based management for preeclampsia. Front Biosci 2007 ; 12 : 2876–89.

47. Vigil-De Gracia P., Lasso M., Ruiz E., Vega-Malek J.C., de Mena F.T., López J.C., or the HYLA treatment study. Severe hypertension in pregnancy : hydralazine or labetalol. A randomized clinical trial. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 128 : 157–62.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 5	Tot : 12

48. Akerman G., Mignon A., Tsatsaris V., Jacqmin S., Cabrol D., Goffinet F. Pulmonary edema during calcium-channel blockers therapy : role of predisposing or pharmacologic factors ? J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007 ; 36 : 389–92.
49. Jarreau P.H., Le Beller C., Guillonneau M., Jacqz-Aigrain E. Excretion of nicardipine (Loxen®) in human milk. Paediatric and Perinatal drug Therapy 2000 ; 4 : 19–22.
50. Erkkola R., Lammintausta R., Liukko P., Anttila M. Transfer of propranolol and sotalol across the human placenta : Their effect on maternal and fetal plasma renin activity. Acta Obstet Gynaecol Scand 1982 ; 61 : 31–4.
51. Cottril C.M., McAllister A., Gettes C.G., Noonan J.A. Propranolol therapy during pregnancy, labor, and delivery : Evidence for transplacental drug transfer and impaired neonatal drug disposition. Pediatrics 1977 ; 91 : 812–4.
52. Nylund L., Lunell N.O., Leweander R., Sarby B., Thornström S. Labetalol for the treatment of hypertension in pregnancy : Pharmacokinetics and effects on the uteroplacental blood flow. Acta Obstet Gynecol Scand 1984 ; 118 : 71–3.
53. MacPherson M., Broughton Pipkin F., Rutter N. The effect of maternal labetalol on the newborn infant. Br J Obstet Gynaecol 1986 ; 93 : 539–42.
54. Pickles C.J., Symonds E.M., Broughton Pipkin F. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. Br J Obstet Gynecol 1989 ; 96 : 38–43.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 5	Tot : 12

55. Serreau R., Luton D., Macher M.A., Delezoide A.L., Garel C., Jacqz-Aigrain E. Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy : a report of 10 cases. BJOG 2005 ; 112 : 710–2.
56. Werler M.M., Mitchell A.A., Shapiro S. The relation of aspirin use during the first trimester of pregnancy to congenital cardiac defects. N Engl J Med 1989 ; 321 : 1639–42.
57. Slone D., Siskind V., Heinonen O.P., Monson R.R., Kaufman D.W., Shapiro S. Aspirin and congenital malformations. Lancet 1976 ; 1 : 1373–5.
58. Torfs C.P., Katz E.A., Bateson T.F., Lam P.K., Curry C.J.R. Maternal Medications and Environmental Exposures as Risk Factors for Gastroschisis. Teratology 1996 ; 54 : 84–92.
59. Martinez-Frias M., Rodriguez-Pinilla E., Prieto L. Prenatal Exposure to Salicylates and Gastroschisis : A Case-Control Study. Teratology 1997 ; 56 : 241–3.
60. Drongowski R.A., Smith R.K. Jr, Coran A.G., Klein M.D. Contribution of demographic and environmental factors to the etiology of gastroschisis : a hypothesis. Fetal Diagn Ther 1991 ; 6 : 14–27.
61. Lewis R.B., Schulman J.D. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. Lancet 1973 ; 2 : 1159–61.
62. Levin D.L., Fixer D.E., Morris F.C., Tyson J. Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. J Pediatr 1978 ; 92 : 478–83.
63. Rumack C.M., Guggenheim M.A., Rumack B.H., Peterson R.G., Johnson M., Braithwaite W.R. Neonatal intracranial hemorrhage and maternal use of aspirin. Obstet Gynecol 1981 ; 58 : 52S–56S.
64. Parazzini F., Bortolus R., Chatenoud L., Restelli S., Benedetto C. Follow-up of children in the Italian Study of Aspirin in Pregnancy. Lancet 1994 ; 348 : 1235.
65. Schiff E., Peleg E., Goldenberg M., Rosenthal T., Ruppin E., Tamarkin M., et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-included hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. N Engl J Med 1989 ; 321 : 351–6.
66. Trudinger B.J., Cook C.M., Thompson R.S., Giles W.B., Connelly A. Low-dose aspirin therapy improves fetal weight in umbilical placental insufficiency. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 159 : 681–5.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 8

67. Benigni A., Gregorini G., Frusca T., Chiabrando C., Ballerini S., Valcamonico A., et al. Effects of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. N Engl J Med 1989 ; 321 : 357–62.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 5

68. CLASP Collaborative Group. Low-dose aspirin in pregnancy and early chilhood development : follow up of the collaborative low-dose aspirin study in pregnancy. Br J Obstet Gynecol 1995 ; 102 : 861–8.
69. Stuart M.J., Gross S.J., Elrad H., Graeber J.E. Effects of acetylsalicylic-acid ingestion on maternal and neonatal hemostasis. N Engl J Med 1982 ; 307 : 909–12.
70. Sibai B.M., Caritis S.N., Thom E., Shaw K., McNellis D. Low-dose aspirin in nulliparous women : Safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1553–7.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 5	Tot : 12

71. Monreal M., Lafoz E., Olive A., del Rio L., Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin®) in patients with venous thromboembolism and contraindications for coumarin. Thromb Haemost 1994 ; 71 : 7–11.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 7

72. Warkentin T.E., Levine M.N., Hirsh J., Horsewood P., Roberts R.S., Gent M., et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995 ; 332 : 1330–5.
73. Ginsberg J.S., Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest 1998 ; 114 : 524S–30S.
74. Dizon-Townson D., Ware Branch D. Anticoagulant Treatment during Pregnancy : An Update. Thromb Hemostas 1998 24 : 55–62.
75. Samama M.M., Horellou M.H., Conard J. Traitement anticoagulant de la maladie thromboembolique et grossesse. La lettre du cardiologue 1997 ; 280 : 20–7.
76. Andrew M., Ofosu F., Fernandez F., Jefferies A., Hirsh J., Mitchell L., et al. A low molecular weight heparin alters the fetal coagulation system in the pregnant sheep. Thromb Haemost 1986 ; 55 : 342–6.
77. Rasmussen C., Wadt J., Jacobsen B. Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin during pregnancy. Int J Gynaecol Obstet 1994 ; 47 : 121–5.
78. Horellou M.H., Conard J., Achkar A., Hadjez J.M., Elalamy I., Samama M. Prevention of thrombosis with unfractionated heparin and low molecular weight heparins during 41 pregnancies in 31 women. Haemost 1996A ; 26 : 071.
79. Dulitzki M., Pauzner R., Langevitz P., Pras M., Many A., Schiff E. Low-molecular-weight-heparin during pregnancy and delivery : preliminary experience with 41 pregnancies. Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 380–3.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : −2	Tot : 3

80. Daskalakis G., Antsaklis A., Papageorgiou I., Michalas S. Thrombosis prophylaxis after treatment during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997 ; 74 : 165–7.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : −1	Tot : 4

81. Hunt B.J., Doughty H.A., Majumdar G., Copplestone A., Kerslake S., Buchanan N. et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin®) in hight risk pregnancies. Thromb Haemost 1997 ; 77 : 39–43.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : −1	Tot : 4

82. Nelson-Piercy C., Letsky E.A., de Swiet M. Low-molecular-weight heparin for obstetric thromboprophylaxis : Experience of sixty-nine pregnancies in sixty-one women at hight risk. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 176 : 1062–8.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 0	Tot : 7

83. Blomback M., Bremme K., Hellgren M., Siegbahn A., Lindberg H. Thromboprophylaxis with low molecular mass heparin, Fragmin® (dalteparin), during pregnancy - a longitudinal safety study. Blood Coagul Fibrinolysis 1998 ; 9 : 1–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

84. Pettila V., Kaaja R., Leinonen P., Ekblad U., Kataja M., Ikkala E. Thromboprophylaxis with Low Molecular Weight Heparin (Dalteparin) in Pregnancy. Thromb Res 1999 ; 96 : 275–82.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 5	Tot : 12

85. Arnaout M.S., Kazma H., Khalil A., Shasha N., Nasrallah A., Karam K., et al. Is there a safe anticoagulation protocol for pregnant women with prosthetic valves ? Clin Exp Obst Gyn 1998 ; 25 : 101–4.
86. Riyazi N., Leeda M., de Vries J.I.P., Huijgens P.C., van Geijn H.P., Dekker G.A. Low-molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction : A preliminary study. Eur J Obstet Gynecol 1998 ; 80 : 49–54.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 5

87. Sanson B.J., Lensing A.W., Prins M.H., Ginsberg J.S., Barkagan Z.S., Lavenne-Pardonge E., et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy : A systematic review. Thromb Haemost 1999 ; 81 : 668–72.
88. Duhl A.J., Paidas M.J., Ural S.H., Branch W., Casele H., Cox-Gill J., et al. Antithrombotic therapy and pregnancy : consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2007 ; 197 : 457.
89. Pabinger I., Grafenhofer H. Anticoagulation during pregnancy. Semin Thromb Hemost 2003 ; 29 : 633–8.
90. Deruelle P., Coulon C. The use of low-molecular-weight heparins in pregnancy-how safe are they ? Curr Opin Obstet Gynecol 2007 ; 19 : 573–7.
91. Katz M., Kroll D., Pak I., Osimoni A., Hirsch M. Puerperal hypertension, stroke, and seizures after suppression of lactation with bromocriptine. Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 822–4.
92. Iffy L., TenHove W., Frisoli G. Acute myocardial infraction in the puerperium in patients receiving bromocriptine. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 371–2.

93. Larrazet F., Spaulding C., Lobreau H.J., Weber S., Guerin F. Possible bromocriptine-induced myocardial infraction. Ann Intern Med 1993 ; 118 : 199–200.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 5

94. Iffy L. Lethal cardiovascular complications in patients receiving bromocriptine for ablactation. Med Law 1995 ; 14 : 99–104. (V-10)
95. Iffy L., Lindenthal J., Mcardle J.J., Ganesh V. Severe cerebral accidents postpartum in patients taking bromocriptine for milk suppression. Isr J Med Sci 1996 ; 32 : 309–12.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : −3	Tot : 4

96. Ifffy L., O'Donnell J., Correia J., Hopp L. Severe cardial dysrhythmia in patients using bromocriptine postpartum. Am J Ther 1998 ; 5 : 111–5.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : −2	Tot : 5

97. Ruch A., Duhring J.L. Postpartum myocardial infarction in a patient receiving bromocriptine. Obstet Gynecol 1989 ; 74 : 448–51.

Chapitre 8

Prise en charge de la prééclampsie dans un réseau de périnatalité

N. Winer, B. Branger

Réseau « Sécurité Naissance – Naître ensemble » des Pays de la Loire, 1, allée Baco, 44000 Nantes, France

Mots-clés : Réseau périnatalité ; Évaluation ; Formation des intervenants

Keywords: Perinatal management network; Assessment; Healthcare providers formation

Résumé

Le fonctionnement en réseau pour la périnatalité peut être résumé comme suit.

– En cas d'antécédents de PE, si le déroulement de la grossesse est normal, le suivi peut être effectué par une sage-femme ou le médecin traitant habituel, en collaboration avec un obstétricien et sous couvert d'une consultation préalable, idéalement préconceptionnelle, avec recommandations écrites de la part du gynécologue-obstétricien (avant 20 SA).

– En cas de forme modérée de PE, le bilan doit être effectué par le gynécologue-obstétricien en hospitalisation et un suivi intensifié organisé (convention ou protocole écrit).

– En cas de forme grave, l'hospitalisation s'impose immédiatement. Le choix du lieu de naissance dépendra de l'âge gestationnel, des critères de gravité, de la nécessité prévue de la présence d'un service de réanimation pour la mère, et une consultation de synthèse postnatale devra être réalisée par le gynécologue-obstétricien.

Abstract

Management of preeclampsia in a perinatal network

At community level, the perinatal management can be summarized as follows :

– A patient with a previous history of PE, with a currently uneventful pregnancy, may be followed-up at community level by a midwife or her GP, on the condition that she underwent a preliminary OG consultation, preferably pre-conceptually, producing a series of written recommendations for this patient's follow-up.

– In case of moderately severe PE, investigations are to be carried out by the OG on an in-patient basis and a tight follow-up organized. (convention or written protocol).

– In case of severe PE, immediate admission is compulsory. The birthplace is to be chosen according to gestational age, criteria for maternal and foetal distress and the anticipated need for post-natal intensive care admission. This must be concluded by a post-partum consultation with the OG.

Introduction

La prééclampsie (PE) constitue une pathologie où une prise en charge en réseau est à la fois utile et logique. Utile, car comme nombre de femmes enceintes sont confrontées à l'hypertension artérielle gravidique (HTG), il est difficile d'envisager de regrouper le suivi dans un ou deux centres hyperspécialisés au sein d'une région, forcément distants du domicile des patientes. Logique, car la PE est susceptible d'évolution rapide, souvent imprévisible et nécessitant des modalités de prise en charge définies au préalable de manière concertée par les professionnels qui auront à y faire face.
Nous envisagerons successivement le contexte réglementaire du réseau, son fonctionnement pour les patientes en PE, pour finir par le rôle des réseaux dans la formation et l'évaluation.

Contexte et textes de références

Textes administratifs de référence

Les **différents niveaux (ou types) de soins** ont été mis en place par les décrets de 1998 [1,2] : il s'agit de niveaux de soins néonatals gradués (de 1 à 3). Dans les textes, il n'est pas défini, au sens strict, de niveau de soins pour les mères. En règle générale, le transfert d'une mère pendant la grossesse est lié le plus souvent au pronostic de son enfant. Cependant, en pratique, lorsqu'une indication de transfert est posée, l'état clinique de la mère et l'état de l'enfant sont tous les deux concernés ; c'est le cas en matière de PE. Pour la prise en charge de la mère, ce sont les textes généraux relatifs à la réanimation qui s'appliquent [3].
Les **réseaux de santé en périnatalité** (RSP) se sont constitués dans les années 2000 ; les réseaux de santé en général ont été mis en place à la suite de la loi du 4 mars 2002 [4]. La circulaire de mars 2006 propose les cadres et des évaluations de leur fonctionnement [5]. La sécurité maternelle fait partie intégrante des évaluations de bon fonctionnement. L'adhésion des maternités à un RSP est devenue obligatoire.

Stratification des lieux de naissance

Les textes réglementaires et les recommandations professionnelles [1,2,6–8] ont ainsi précisé les moyens nécessaires tant sur le versant maternel que néonatal :

- les **maternités de type 1** pour les nouveau-nés à terme et sans problème, sans présence continue d'un pédiatre sur place ;
- les **maternités de type 2** avec service de néonatologie (2A) et service de soins intensifs néonatals (2B), respectivement de 34–36 SA et de 32–33 SA. Certains centres disposent pour la mère d'une unité de surveillance continue, de soins intensifs, ou même d'un service de réanimation ;
- les **maternités de type 3** avec service de réanimation néonatale et aptes à prendre en charge les nouveau-nés de moins de 32 SA. Ces centres disposent généralement d'un service de réanimation pour les mères.

À titre d'exemple, les lieux d'accouchement des femmes atteintes de PE dans les Pays de la Loire sont présentés dans le tableau 1.

Modalités de prise en charge des grossesses

Cette prise en charge a été formalisée, en 2007, par un document de la Haute autorité de santé (HAS) sur la surveillance de la grossesse [9]. Dans un autre document, la surveillance de la tension artérielle (TA) de la femme enceinte et de ses conséquences est envisagée, en particulier en ce qui concerne le niveau de prise en charge [10].

Tableau 1.
Lieux d'accouchement des femmes atteintes de prééclampsie en Pays de la Loire.

PMSI 2006 Pays de la Loire		Type de maternité				Total
		1	2A	2B	3	
Prééclampsie	Oui	99	107	131	307	644
		15,4 %	**16,6 %**	**20,3 %**	**47,7 %**	**100 %**
	Non	11 207	11 226	11 117	10 987	44 537
		25,2 %	25,2 %	25 %	24,7 %	100 %
Total		11 306	11 333	11 248	11 294	**45 181**
		25 %	25,1 %	24,9 %	25 %	100 %

Incidence de PE de 1,4 % (sources : PMSI 2006).

Sont ainsi définis quatre types de prise en charge selon le risque maternel ou fœtal [9].

- ***Suivi A*** : lorsque la grossesse se déroule sans situation à risque ou que ces situations relèvent d'un faible niveau de risque, le suivi régulier peut être assuré par une sage-femme ou un médecin (généraliste, gynécologue médical ou gynécologue-obstétricien) selon le choix de la femme.
- ***Avis A1*** : l'avis d'un gynécologue-obstétricien et/ou d'un autre spécialiste est conseillé.
- ***Avis A2*** : l'avis d'un gynécologue-obstétricien est nécessaire. L'avis complémentaire d'un autre spécialiste peut également être nécessaire.
- ***Suivi B*** : lorsque les situations à risque détectées permettent de statuer sur un niveau de risque élevé, le suivi régulier doit être assuré par un gynécologue-obstétricien.

Prise en charge de la prééclampsie dans un réseau de santé en périnatalité

Les niveaux ou sites de prise en charge possibles pour les femmes enceintes atteintes de PE sont les suivants : hospitalisation simple en service de gynécologie-obstétrique, hospitalisation à domicile, service de réanimation adulte, soins intensifs, surveillance continue [3], et, dans certains cas, prise en charge au domicile dans le cadre de réseaux avec convention spécifique organisée [11]. Le bénéfice d'une surveillance standardisée pour la réduction du risque maternel est démontré [12].
Ainsi, à titre d'exemple : une patiente présentant des facteurs de risque doit être référée au spécialiste avant 20 SA [13]. Une graduation de la surveillance et de la prise en charge est rendue possible par l'organisation en réseau [13-15] (tableau 2).

Grossesses normales sans antécédent ni facteur de risque

La surveillance de la grossesse est faite par des professionnels : médecins généralistes, gynécologues médicaux, gynéco-obstétriciens, sages-femmes. Les éléments suivants font partie de la consultation habituelle :

- la recherche d'antécédents, de symptômes évocateurs de PE ;
- la prise de la TA selon les principes rappelés dans le chapitre 1 ;
- la bandelette urinaire ou le dosage en laboratoire mensuel à la recherche d'une protéinurie ;
- la mesure du poids, de la taille, et de la hauteur utérine.

Dans ce cas, un suivi A est à effectuer [9].

Tableau 2.
Indications des prises en charge et des lieux d'accouchement selon la gravité de la prééclampsie.

		Grossesse normale	Facteurs prédisposants de PE	PE modérée	PE sévère
Surveillance de la grossesse	Médecin généraliste, sage-femme, PMI	Oui	Avec collaboration obstétricale (bilan et recommandation écrite pour le schéma de suivi)	Non	Non
	Spécialiste, gynéco-obstétricien	Oui	Oui	Hospitalisation	Hospitalisation urgente
	HAD, sage-femme (si convention avec le service d'obstétrique)	Sans objet	Oui	Oui, après bilan en hospitalier préalable	Non
Maternité	**Type 1** Après 36 SA et sans RCIU	Oui	Oui	Oui, si anesthésiste sur place, et en fonction du terme	Selon l'âge gestationnel et les critères de gravité, et avec accès aisé à un service de réanimation maternelle
	Type 2A Après 34 SA et selon poids fœtal	Oui	Oui	Oui	
	Type 2B Après 32 SA et selon poids fœtal	Oui	Oui	Oui	
	Type 3 Tout âge gestationnel	Oui	Oui	Oui	

HAD : hospitalisation à domicile ; PMI : Protection maternelle et infantile.

Grossesses avec facteurs prédisposants de prééclampsie

En cas d'antécédents de PE lors d'une grossesse précédente, le risque de récidive est multiplié par 7,2 par rapport à une population à faible risque [13], 30 % de ces femmes risquant une récidive [16]. Le médecin ou la sage-femme, lors d'une consultation de grossesse, doit identifier les facteurs prédisposant à la PE [13,17,18] et instaurer **un suivi A2 ou B** [9].

- Nécessité d'un avis précoce de spécialiste qui établit le rythme des consultations et le schéma obstétrical du suivi [13].
- Orientation en cas d'apparition de signes cliniques (TA, protéinurie, symptômes, échographie, etc.).
- Lieu d'accouchement en cas de grossesse normale : selon le choix du couple (type 1, 2 ou 3).

Formes non sévères de PE

Ces formes sont définies au chapitre 1 [15,19]. Leur survenue impose une surveillance particulière en lien avec un spécialiste (**suivi A2 ou B**) [9]. Si les conditions démographiques le permettent, la patiente doit être orientée vers un spécialiste.

- Nécessité d'un avis spécialisé urgent avec pratique d'un bilan biologique, d'un bilan fœtal (recherche de RCIU, en particulier pratique d'examens Doppler).
- Orientation immédiate en cas de signes cliniques de gravité.
- Lieu de surveillance et rythme de surveillance : toute PE doit être hospitalisée de principe en service d'obstétrique en raison de la difficulté à prédire la gravité et le moment opportun de la naissance. Cependant, selon l'âge gestationnel et l'existence ou non de facteurs de risque spécifiques, l'organisation en réseau avec des conventions formalisées pourrait permettre un suivi soit en hospitalisation à domicile, soit à domicile avec des sages-femmes libérales [11,16,20]. Cette alternative, rapportée par les Canadiens [16], reste à évaluer sur notre territoire.
- Lieu d'accouchement : selon l'âge gestationnel au moment de la naissance présumée (type 2 ou 3) et selon la gravité dans un établissement avec un service de réanimation adulte.

Formes sévères de prééclampsie

- Dans les formes graves, une hospitalisation dans un centre de type 3 avec un service de réanimation maternelle s'impose immédiatement.
- Surveillance de la grossesse et lieu d'accouchement : hospitalisation immédiate dans le type de maternité correspondant à l'âge gestationnel de l'enfant (type 3 avant 32 SA). Dans les autres cas, un accord pluridisciplinaire collégial est recommandé.

Rôle des réseaux de santé en périnatalité dans la formation et l'évaluation

Ces réseaux doivent avoir, en plus de leur activité clinique de base, une action de formation et d'évaluation de leurs pratiques.

Formations

Elles concernent tous les intervenants de premier recours, tant médicaux que paramédicaux, qui peuvent être confrontés aux complications de la PE. Sont aussi concernés les personnels de maternités de tous niveaux.

Homogénéisation des pratiques professionnelles

Cette homogénéisation passe par l'élaboration en commun de protocoles et de fiches opérationnelles, ainsi que par la mise en place d'audits de pratiques [21].

Évaluation

Tout réseau doit se soumettre à une évaluation de ses pratiques. Il est recommandé à chaque structure de définir les indicateurs qu'elle considère comme pertinents, il peut s'agir par exemple [22] :
- du nombre de cas modérés et graves de prééclampsie (Programme de médicalisation des systèmes d'information [PMSI]) ;
- de la prise en charge et lieux d'accouchement (audits ciblés) ;
- du nombre de femmes transférées en réanimation, des décès maternels ;
- des résultats de la prise en charge des nouveau-nés : immédiats (mortalité périnatale et néonatale), pronostic à long terme.

Au total, la prise en charge des patientes en PE ou atteintes d'HTG se conçoit particulièrement bien dans le cadre d'un réseau de périnatalité. Cette structure doit conduire une réflexion sur les conditions de prise en charge des patientes et avoir les moyens de l'optimiser.

Références

1. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Décret nº 98-899 du 9 octobre 1998 modifiant le titre Ier du livre VII du code de la Santé publique et relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant l'obstétrique, la néonatologie ou la réanimation néonatale. 1998.
2. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Décret nº 98-900 du 9 octobre 1998 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour être autorisés à pratiquer les activités d'obstétrique, de néonatologie ou de réanimation néonatale et modifiant le code de la Santé publique. 1998.
3. Ministère de la Santé. Décret nº 2002-465 du 5 avril 2002 relatif aux établissements de santé publics et privés pratiquant la réanimation et modifiant le code de la Santé publique.
4. Ministère de la Santé. Loi nº 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de Santé.
5. Ministère de la Santé et des Solidarités. Circulaire DHOS 2006-151 du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité. 2006.
6. Stark A.R., American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn. Levels of neonatal care. Pediatrics 2004 ; 114 : 1341-7.
7. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/O1 nº 2006-273 du 21 juin 2006 relative à l'organisation des transports périnatals des mères.
8. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Circulaire DHOS/O1 nº 2005-67 du 7 février 2005 relative à l'organisation des transports de nouveau-nés, nourrissons et enfants.
9. HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction de situations à risque identifiées. 2007 ; 147 p. www.has-sante.fr/portail/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_566468 et www.has-sante.fr/portail/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_605125.
10. HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes ? 2005. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/infos_femmes_enceintes_rap.pdf.
11. Helewa M., Heaman M., Robinson M.A., Thompson L. Community-based home-care program fir the management of preeclampsia : an alternative. Can Med Assoc 1993; 149 : 829-34.
12. Menzies J., Magee L.A., Li J., MacNab C., Yin R. Instituting surveillance guidelines and adverse outcomes in preeclampsia. Obstet Gynecol 2007; 110 : 121-7.
13. Milne F., Redman C., Walker J., Baker P., Bradley J. The preeclampsia community guideline (PRECOG) : how to screen for and detect onset of preeclampsia in the community. BMJ 2005; 330 : 576-80.
14. Carroli G., Villar J., Piaggio G., Khan-Neelofur D., Gülmezoglu M., Mugford M., et al. WHO systematic review of randomised controlled trials of routine antenatal care. Lancet 2001; 357 : 1565-70.
15. Perez-Cuevas R., Fraser W., Reyes H., Reinharz D., Daftari A., Heinz C.S., et al. Critical pathways for the management of preeclampsia and severe preeclampsia in institutionalised health care settings. BMC Pregnancy Childbirth 2003 ; 3 : 6-22.
16. Brown M.A., Mackenzie C., Dunsmuir W., Roberts L., Ikin K., Matthews J. Can we predict recurrence of preeclampsia or gestational hypertension ? BJOG 2007; 114 : 984-93.

17. Duckitt K., Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking : systematic review of controlled studies. BMJ 2005 ; 330 : 565.
18. Abi-Said D., Annegers J.F., Combs-Cantrell D., Frankowski R.F., Willmore L.J. Case-control study of the risk factors for eclampsia. Am J Epidemiol 1995; 142 : 437–41.
19. Martin J.N. Jr, May W.L., Magann E.F., Terrone D.A., Rinehart B.K., Blake P.G. Early risk assessment of severe preeclampsia : admission battery of symptoms and laboratory tests to predict likelihood of subsequent significant maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 1999; 180 : 1407–14.
20. Sibai B.M., Barton J.R. Expectant management of severe preeclampsia remote from term : patient selection, treatment, and delivery indications. Am J Obstet Gynecol 2007; 196 : e1–9.
21. von Dadelszen P., Magee L.A., Devarakonda R.M., Hamilton T., Ainsworth L.M., Yin R., et al. The prediction of adverse maternal outcomes in preeclampsia. J Obstet Gynaecol Can 2004 ; 26 : 871–9.
22. Perez-Cuevas R., Morales H.R., Doubova S.V., Murillo V.V. Development and use of quality of care indicators for obstetric care in women with preeclampsia, severe preeclampsia, and severe morbidity. Hypertens Pregnancy1 2007 ; 26 : 241–57.

Chapitre 9

Principes généraux de la prise en charge hospitalière de la prééclampsie

P. Diemunsch[1], B. Langer[2], E. Noll[1]

[1]Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, [2]département de gynécologie-obstétrique, hôpitaux universitaires de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France

Mots-clés : Hypertension ; Prééclampsie ; Obstétrique ; Agents antihypertenseurs ; Éclampsie

Keywords: Hypertension; Preeclampsia; Obstetrics; Antihypertensive agents; Eclampsia

Résumé

La prise en charge de la prééclampsie nécessite une hospitalisation pour une évaluation soigneuse de l'état maternel et fœtal permettant de distinguer les formes légères des formes sévères.
Dans les formes modérées, l'attitude expectative est la règle jusqu'à 37 semaines. Dans les formes sévères, elle n'est autorisée que sous condition d'une surveillance maternofœtale rigoureuse. Avant 34 semaines, la corticothérapie et le transfert en maternité de niveau adapté sont recommandés. Les traitements antihypertenseurs ne présentent pas de vrai bénéfice dans les formes modérées de prééclampsie. L'antihypertenseur recommandé actuellement est la nicardipine, dont l'association au sulfate de magnésium est possible sous réserve d'une surveillance appropriée.

Abstract

Intrahospital management of women with preeclampsia

The management of the PE patient requires admission in order to perform a meticulous assessment of the mothers' and fetal state, distinguishing between the severe and the mild forms.
In moderate forms, the pregnancy is allowed to reach the 37th week of gestation.
In severe forms of PE, the pregnancy is only allowed to continue under stringent monitoring.
Before the 34th week of amenorrhea is reached, corticosteroid therapy and transfer to an adapted maternity are recommended.
The true benefit provided by antihypertensive therapy in the moderate forms of PE is very limited.
The presently recommended antihypertensive agent is nicardipine, which can be used in association with magnesium sulphate provided there is appropriate monitoring.

Introduction

La prééclampsie (PE) est une situation à haut risque fœtal et maternel, même en cas de forme dite modérée. En effet, l'évolution de la maladie se fait vers une détérioration progressive de l'état maternel et fœtal. Elle est imprévisible et peut parfois être très rapide. Certaines complications aiguës, au premier rang desquelles figure l'hématome rétroplacentaire (HRP), peuvent survenir brutalement au cours d'un tableau de PE apparemment peu sévère. Au milieu du XXe siècle, la prise en charge classique consistait en l'interruption immédiate de la grossesse, quel que soit l'âge gestationnel, dans le but de privilégier l'état maternel. À partir des années 1990, afin d'améliorer le pronostic périnatal en prolongeant la grossesse, une attitude expectative a été proposée lorsque la PE, même sévère, survenait avant 34 semaines. Ce travail a pour but d'exposer les arguments dont nous disposons pour hospitaliser une jeune femme prééclamptique, rechercher des critères de sévérité maternels ou fœtaux, proposer une attitude expectative et discuter les diverses thérapeutiques actuellement disponibles.

Prééclampsie et hospitalisation

Les particularités de la maladie prééclamptique rendent classiquement l'hospitalisation nécessaire jusqu'à l'accouchement, quelle que soit la gravité du tableau, à partir du moment où coexistent une hypertension artérielle (HTA) et une protéinurie ≥ 0,30 g/24 h survenues en cours de grossesse. Cependant, les données récentes proposent, dans certains cas, la possibilité d'une prise en charge en hospitalisation à domicile pour les formes les moins sévères (voir chapitre 8).

Certains auteurs considèrent également que le repos en hospitalisation améliore l'état maternel et permet de diminuer la progression de la maladie. Cependant, aucune étude contrôlée n'a permis de confirmer cette analyse et le repos au lit, universellement admis, n'a pas prouvé son intérêt dans les rares essais randomisés réalisés [1].

À l'inverse, aucun essai ne permet d'affirmer avec une puissance suffisante que la prise en charge à domicile est suffisante en cas de PE modérée. Une seule étude non randomisée a comparé une prise en charge à domicile (équivalant à une hospitalisation à domicile) à l'hospitalisation classique. Seules 321 patientes ont pu bénéficier de cette prise en charge pour une très courte durée et à un terme moyen de 36 SA [1]. Près de la moitié des patientes (43 %) étaient réhospitalisées en urgence pour une aggravation de la PE. L'absence de différence entre les deux groupes pour les critères de jugement principaux mais d'occurrence rare tels que la mortalité périnatale ou la survenue d'un HRP, ne suffit pas pour recommander une prise en charge à domicile dans ces circonstances. Les économies réalisées par l'hospitalisation à domicile auraient peu de poids en cas de survenue de morts périnatales évitables.

Quels critères utiliser pour évaluer la mère ?

Pour proposer une attitude expectative avant 34 semaines, nous disposons de deux études randomisées [3,4] et de plusieurs études observationnelles [5-15]. Ces études ont proposé divers critères maternels pour définir le caractère sévère d'une PE. La surveillance proposée en cas d'attitude expectative aura pour but de rechercher chaque jour l'apparition des signes d'évolution vers une forme sévère.

Certains paramètres biologiques font partie de ces critères de sévérité (tableau 1). Par ailleurs, régulièrement, de nouveaux examens sont proposés pour améliorer le diagnostic ou mieux apprécier la gravité de la PE. Ils ne sont pas entrés dans le bilan standard, car soit leurs performances n'ont pas été confirmées, soit ils ne sont réalisables que dans

Tableau 1.
Évaluation biologique de la prééclampsie.

Groupe sanguin, phénotype rhésus Kell, RAI
Numération formule sanguine
Numération plaquettaire
Foie : ASAT, ALAT, bilirubine, LDH, glycémie
Hémolyse : LDH, haptoglobine, recherche de schizocytes
Rein : urée, créatinine, acide urique, protides, ionogramme protéinurie des 24 h, dosage créatinine
Hémostase : TQ, TCA, fibrinogène, PDF ou D-dimères

Le suivi biologique est à faire de manière d'autant plus serrée que l'état maternel est préoccupant. En première intention, un suivi par 6 h dans les formes sévères est conseillé.
RAI : recherche d'anticorps irréguliers.

des laboratoires hyperspécialisés, en dehors des heures de garde. Pour interpréter les résultats de tests biologiques au cours de la grossesse, il faut prendre certaines précautions. On veillera en particulier à utiliser des valeurs de référence établies en cours de grossesse si l'on ne veut pas méconnaître certaines perturbations [16]. Pour dépister l'hémolyse, le dosage de l'haptoglobine semble présenter des valeurs prédictives bien plus intéressantes que le dosage des LDH, tout en ayant une très bonne sensibilité [17].
Les critères proposés par différents auteurs pour inclure des patientes dans le groupe des PE sévères ne sont pas homogènes. En 1990, l'American College of Obstetricians and Gynecologists a proposé des critères de sévérité qui n'ont pas fait l'objet d'évaluation [18]. Ils sont cependant considérés aujourd'hui comme les signes à rechercher au cours de la surveillance de toute PE (tableau 2).

Quels critères utiliser pour évaluer le fœtus ?

Les fœtus de mères atteintes de PE sont menacés de retard de croissance in utero (RCIU) et de prématurité le plus souvent induite. Le retard de croissance est d'autant plus fréquent que la pathologie est sévère et survient tôt au cours de la grossesse. Sibai et Barton [19], dans une revue récente et exhaustive de la littérature concernant les PE sévères, rapportent les fréquences suivantes pour les complications périnatales :

- 22 et 62 % pour le RCIU ;
- 0 et 17 % pour la mortalité périnatale ;
- 5 et 23 % pour l'HRP ;
- 26 et 74 % pour les anomalies des divers examens de surveillance fœtale.

Le monitorage fœtal est basé sur l'analyse du rythme cardiaque fœtal (RCF) classique et l'évaluation échographique de la biométrie fœtale ; ils sont utilisés par tous les auteurs. Le score biophysique de Manning, la mesure de la quantité de liquide amniotique et les examens Doppler ne sont pas systématiquement utilisés. L'analyse informatisée du RCF (Oxford), examen introduit plus récemment, n'est rapportée par aucun des auteurs. Elle est pourtant, avec les Dopplers veineux, considérée comme le premier paramètre à s'altérer dans les RCIU sévères d'origine vasculaire [20].

Extraction immédiate ou attitude expectative ?

Avant 34 semaines, les complications de la prématurité induite par une extraction immédiate sont à mettre en balance avec les complications maternelles et périnatales [3,4].

Tableau 2.
Critères de sévérité d'une prééclampsie.

Critères cliniques :
TA systolique > 160 mmHg ou TA diastolique > 110 mmHg
Céphalées, mouches volantes, bourdonnements d'oreille
Douleur épigastrique
Hémorragie rétinienne, exsudat ou œdème papillaire
Œdème pulmonaire
Critères biologiques :
Protéinurie ≥ 5 g/24 h apparue en cours de grossesse (ou +++)
Plaquettes < 100 000/mm^3
LDH élevées
Transaminases élevées
Créatininémie > 135 µmol/l
Enfin, en vue d'un éventuel déclenchement, il faut analyser la situation obstétricale et pour cela préciser :
L'âge exact de la grossesse
Les antécédents obstétricaux
Le statut cervical : présentation, consistance et ouverture du col, ampliation du segment inférieur

Dans les études observationnelles précitées, ce gain est aujourd'hui considéré suffisamment intéressant [5-15] en termes de pronostic périnatal pour justifier de prendre le risque de voir survenir certaines des complications périnatales citées plus haut, ou des complications maternelles rapportées dans les différentes séries :
- HELLP syndrome : 4 à 27 % ;
- œdème pulmonaire : 0 à 8 % ;
- insuffisance rénale : 0 à 17 % ;
- crise d'éclampsie : 0 à 6 %.

Moyens et compétences requis

Pour la mère

Une surveillance continue, en pré- per- et post-partum, par un personnel soignant familier de cette pathologie est incontournable. Ce personnel doit connaître les signes d'aggravation de la maladie, le monitorage maternel, le maniement des pousse-seringues, des pompes de perfusion, des médications antihypertensives et anticonvulsivantes. Les procédures transfusionnelles doivent également être maîtrisées ainsi que les techniques d'abord veineux et urinaire. Le drainage thoracique et sa surveillance doivent être possibles, ainsi que les soins de kinésithérapie. Les aspects psychologiques de la prise en charge ne doivent pas être négligés. Une compétence particulière est requise pour le monitorage hémodynamique, de préférence non invasif, pour la surveillance du fœtus, de la rétraction utérine, des pertes sanguines en post-partum. Il doit être possible de pratiquer à tout instant une césarienne ou un accouchement, soit dans le bloc opératoire ou la salle d'accouchement, ce qui est l'idéal, soit éventuellement si le transport est impossible dans l'unité de soins où est accueillie la mère. C'est dire l'intérêt de la

proximité de cette unité de celle d'obstétrique, comme cela est défendu par certains. Cette proximité est garante de l'expertise permanente d'un gynécologue-obstétricien et d'un anesthésiste-réanimateur seniors rompus à la prise en charge des PE. Cette expertise est d'autant plus nécessaire que la naissance est différée dans le but de réduire le degré de prématurité.
Un ou des laboratoires, fonctionnant 24/24 h, réalisant des examens immunohématologiques, hématologiques, biochimiques et d'hémostase sont indispensables.
Un plateau radiologique permettant le diagnostic différentiel de l'éclampsie ou de ses complications ainsi que celles du HELLP syndrome doit être disponible. Les moyens requis sont : un appareil de radiologie conventionnelle mobile, l'échographie et la tomodensitométrie ; le recours à une IRM rapidement accessible peut être nécessaire. La radiologie interventionnelle peut s'avérer nécessaire pour le traitement de l'hématome hépatique ou des hémorragies obstétricales graves.
La collaboration d'un service de chirurgie viscérale expérimenté dans la chirurgie hépatique peut être la clé de la survie maternelle.
La ventilation artificielle maternelle peut s'avérer nécessaire de façon transitoire ou prolongée. Elle doit être possible au moins transitoirement dans toute structure accueillant ces patientes. L'épuration extrarénale est exceptionnelle ; elle serait requise dans 0,6 à 0,8 % des cas. La place des échanges plasmatiques dans le cadre du HELLP syndrome n'est actuellement pas définie.

Pour le fœtus

Avant la naissance, on doit pouvoir disposer de l'enregistrement du RCF et des compétences humaines pour l'interpréter, y compris après administration médicamenteuse. L'évaluation plus fine de l'état fœtal est abordée au chapitre 10. Elle nécessite des opérateurs entraînés.
Après la naissance, qui peut être décidée très rapidement pour des motifs maternels et/ou fœtaux, des moyens de réanimation lourds sont souvent nécessaires pour cet enfant, surtout s'il naît grand prématuré (< 33 SA). Ils ne sont réunis que dans les structures de niveau 3. La PE est à l'origine de 23 % des enfants de très faible poids de naissance. On connaît l'effet délétère des transports ex utero sur la mortalité et la morbidité néonatales. Pour les prématurés et les retards de croissance majeurs, la naissance doit se produire chaque fois que possible dans un établissement de type 3.

Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique d'une PE peu sévère dépend en grande partie du terme de la grossesse. En effet, si une telle situation survient au-delà de 36 SA, la poursuite de la grossesse ne paraît pas légitime au regard des risques de complications tant maternelles que fœtales (voir chapitre 10). En revanche, la survenue d'une PE à un terme précoce justifie un traitement médical visant à prolonger la grossesse et donc à gagner en maturité fœtale au moindre risque maternel et/ou fœtal.
La patiente suivra un régime diététique standard sans restriction sodée ni limitation des mouvements. Aucun traitement sédatif, diurétique ou antihypertenseur ne sera prescrit de façon systématique. On sait en effet qu'ils n'améliorent pas le devenir de la grossesse.

Traitements antihypertenseurs

Leur choix et leur posologie restent fondés sur la conférence d'experts commune de 2000.

Le seul bénéfice démontré du traitement antihypertenseur en cas de PE est de diminuer le risque de complications aiguës maternelles (hémorragie cérébrale, éclampsie et œdème pulmonaire par insuffisance ventriculaire gauche). Un syndrome hypertensif de la grossesse est en cause dans environ 20 % des 3406 morts maternelles observées de 2002 à 2004 en Afrique du Sud, et cela par complication cérébrale dans près de la moitié de ces cas [21]. Il a été montré une relation linéaire entre le niveau de la pression artérielle (PA) maternelle et le risque de survenue d'une crise d'éclampsie [22].
Pour le fœtus, l'objectif thérapeutique n'est pas la stricte normotension mais d'éviter les à-coups tensionnels et les HTA graves définies par une PA diastolique (PAD) ≥ 110 mmHg, sans hypotensions iatrogènes.
Aucune étude ne permet à l'heure actuelle de définir précisément les valeurs idéales de PA à atteindre.
Dans la PE modérée, l'obtention d'une PA systolique (PAS) entre 140 et 150 mmHg et d'une PAD entre 85 et 95 mmHg semble un objectif raisonnable. Dans la PE sévère, il est admis de manière consensuelle que le traitement doit permettre d'amener la PAD entre 90 et 105 mmHg ou la PA moyenne (PAM) entre 105 et 125 mmHg.
Ces objectifs sont d'autant plus limités qu'une chute brutale ou trop importante de la PA peut diminuer la perfusion placentaire et être délétère pour le fœtus. Il a été montré qu'il existait une relation entre la chute de la PAM induite par le traitement et la survenue de RCIU. Des cas de mort fœtale ont été rapportés après diminution rapide de la PA [23]. Cela confirme l'importance de ne pas viser une stricte normalisation tensionnelle mais bien uniquement d'éviter les hypertensions sévères.
La réduction du niveau de PA semble ainsi cruciale, quoique relevant d'un faible niveau de preuve [24]. Ce pan du traitement semble encore justifié par le fait que le sulfate de magnésium ($MgSO_4$), bien que supérieur au placebo [25], n'apparaît pas isolément suffisant pour prévenir à coup sûr la survenue des crises d'éclampsie [26].
L'agent antihypertenseur choisi devrait être dépourvu d'effet tératogène, d'effet sur la volémie maternelle, sur la perfusion placentaire ou d'effets secondaires maternels graves.

Bêtabloquants

Ils ont été l'un des traitements de première intention de l'HTG jusqu'à ce que certains effets secondaires soient démontrés, notamment le risque de RCIU en cas de surdosage. Une étude comparative du pindolol (Visken®), bêtabloquant non sélectif, avec l'aténolol (Ténormine®) a mis en évidence une altération significative des Dopplers ombilicaux et du rapport poids de naissance/placenta sous aténolol [27]. Le labétalol (Trandate®), en revanche, est un bêtabloquant non cardiosélectif doté d'une activité intrinsèque β2-sympathomimétique et d'un pouvoir α1-bloquant très utilisé en cours de grossesse. Par rapport à l'hydralazine, la seule différence est une glycémie moyenne significativement plus basse à 6 h de vie dans le groupe labétalol, sans augmentation significative du nombre des hypoglycémies graves [28]. Les études comparatives réalisées entre le labétalol et les autres antihypertenseurs utilisés dans la PE en France restent insuffisantes pour tirer des conclusions fiables pour la pratique clinique [29].

Inhibiteurs calciques

Les effets indésirables maternels des inhibiteurs calciques sont dose-dépendants et représentés par des bouffées de chaleur, des céphalées, des vertiges, des nausées et des tachycardies réflexes. Des défaillances cardiaques gauches ont été rapportées en obstétrique mais dans des contextes différents de celui du traitement de la PE [30].

La nifédipine (Adalate®) sublinguale est contre-indiquée dans le traitement de la PE. Son administration peut provoquer des hypotensions artérielles maternelles sévères, parfois accompagnées de troubles graves du RCF voire de mort fœtale [31].
La nicardipine (Loxen®) est un antihypertenseur inhibiteur calcique de la classe des dihydropyridines. Dans un essai randomisé, où elle était comparée au métoprolol, la nicardipine s'est montré un antihypertenseur plus puissant et mieux toléré [32]. La nicardipine a l'avantage d'être utilisable par voie intraveineuse en cas de forme sévère. Son utilisation n'empêche pas le déclenchement ou la progression du travail, malgré une action tocolytique démontrée dans la menace d'accouchement prématuré.
Le recours à la nicardipine (2 à 6 mg/h intraveineux) dans l'HTA de la PE sévère est devenu la conduite de première intention en France sans que de nombreux arguments soient disponibles dans la littérature médicale [33]. Des effets secondaires maternels à type de tachycardie marquée, de flush, de nausées et d'étourdissements ont été rapportés, ainsi que des anomalies de la fréquence cardiaque fœtale [34].
L'association inhibiteurs calciques et $MgSO_4$ est possible, sous réserve de la connaissance de leurs interactions et d'une surveillance appropriée (voir plus loin « Sulfate de magnésium »).
Les autres inhibiteurs calciques ont été peu évalués dans la PE. En particulier, l'étude de Belfort et al. indique que la nimodipine ne semble pas appropriée dans ce contexte [35]. L'analyse systématique de la Cochrane Collaboration de 2006 ne permet pas d'autre conclusion pertinente relative à l'emploi de cette classe dans la PE [29].

Méthyldopa (Aldomet®)

Les membres du groupe ont convenu que la méthyldopa n'est pas adaptée dans le contexte du traitement hospitalier de la PE.

Dihydralazine (Nepressol®)

Largement abandonnée en France, la dihydralazine reste aux États-Unis le traitement de référence de la PE auquel les nouveaux agents antihypertenseurs sont comparés. Son utilisation (voie intraveineuse) est réservée aux formes graves de PE. Des effets secondaires maternels parfois sévères ont été rapportés : céphalées, nausées, flush, tachycardie, palpitations, troubles du rythme, angine de poitrine [36]. Une étude randomisée comparant la dihydralazine intraveineuse à la nifédipine orale a montré une efficacité supérieure, une meilleure prédictibilité de l'effet thérapeutique et une plus grande facilité d'utilisation de la nifédipine [37].

Clonidine (Catapressan®)

L'efficacité de la clonidine dans la PE est comparable à celle de la méthyldopa et il n'existe pas de différence de l'état néonatal dans l'un des rares essais randomisés, déjà ancien [38]. La clonidine passe la barrière placentaire et une HTA transitoire du nouveau-né de mères traitées par la clonidine a été observée [39]. La clonidine ne doit pas être administrée sous forme de bolus intraveineux. Elle représente un médicament de seconde intention de la PE, dans le cadre d'une association d'antihypertenseurs (voir schéma thérapeutique du tableau 3).

Autres médicaments

De nombreux autres agents ont été proposés, comme la kétansérine et la trinitrine. N'ayant pas fait l'objet d'une AMM dans l'indication de la PE, leurs modalités d'emploi ne seront pas envisagées.
Les données cliniques disponibles et ses propriétés pharmacologiques semblent placer l'urapidil comme alternative potentielle dans le traitement de l'HTA de la PE [40]. En

Tableau 3.
Posologies des antihypertenseurs injectables par voie intraveineuse
(patiente de 50 kg avant grossesse).

	Bolus	Entretien
dihydralazine	6,25 mg	2–4 mg/h
labétalol	1 mg/kg en intraveineuse lente	0,1 mg/kg/h
nicardipine	En titration : 0,5 à 1 mg	2–4 mg/h
clonidine	Bolus interdit	0,06–0,3 mg/h

absence actuelle d'AMM pour cette indication, son usage est actuellement réservé au post-partum.

En pratique

Quatre médicaments ont actuellement l'AMM pour le traitement de l'HTA de la PE sévère. Il s'agit de la dihydralazine, de la nicardipine, du labétalol et de la clonidine.
Le schéma thérapeutique de la PE est résumé dans la figure 1. Lorsque les traitements ne permettent pas d'atteindre l'objectif thérapeutique en monothérapie, il est préférable d'avoir recours à une association plutôt que d'augmenter les doses d'un antihypertenseur unique au-delà de la posologie indiquée. Toutes les associations sont possibles à l'intérieur des classes thérapeutiques utilisables au cours de la PE. Il est cependant préférable d'associer des traitements ayant des effets chronotropes opposés (par exemple, un bêtabloquant et de la nicardipine).

Corticoïdes

Les corticoïdes ont longtemps été considérés comme dangereux dans des situations d'HTG du fait du risque théorique de rétention hydrosodée et de majoration de l'hypertension. Ces considérations ont été largement battues en brèche par les essais cliniques qui montrent un très important bénéfice néonatal mais aussi la quasi-absence d'effets secondaires maternels graves. Un essai randomisé contre placebo a montré que les corticoïdes diminuaient le risque de maladie des membranes hyalines, d'hémorragie intraventriculaire et la mortalité néonatale. Le risque de diabète maternel était augmenté mais aucune autre complication maternelle n'était notée et la PA était similaire dans les deux groupes [41].
Dans cette situation à haut risque d'anomalies du RCF, la dexaméthasone (Soludécadron®) a été préférée à la bétaméthasone (Célestène®), sur l'argument d'une absence de diminution de la variabilité du RCF. Cependant, une étude ayant rapporté un risque accru de leucomalacies périventriculaires chez les enfants exposés in utero à la dexaméthasone, la bétaméthasone reste la référence [42]. La bétaméthasone (4 doses de 6 mg à 12 h d'intervalle) ou sa forme retard (2 doses de 12 mg à 24 h d'intervalle) est aujourd'hui le corticoïde de référence (voir chapitre 18).

Sulfate de magnésium

Le magnésium Mg^{++} est un cation bivalent de masse moléculaire 24,3. Surtout intracellulaire, ses effets pharmacologiques sont essentiellement en rapport avec un

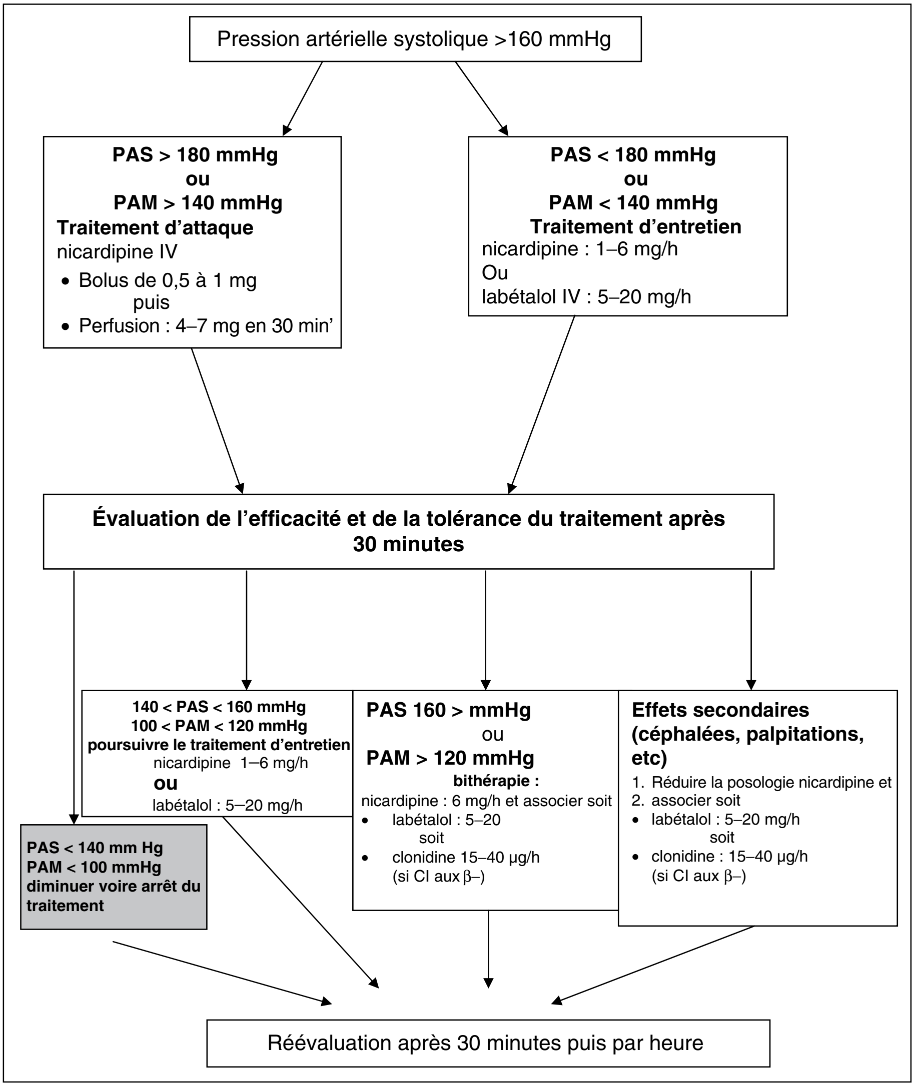


Figure 1. Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur.
PAM (pression artérielle moyenne) = [PA systolique + 2 PA diastolique] / 3
NB : La dihydralazine est largement abandonnée actuellement en France ; la clonidine est interdite en bolus.

antagonisme fonctionnel du calcium et une action antagoniste du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

La PE sévère implique un double impératif thérapeutique :

- prévenir les accidents maternels graves en rapport avec des niveaux dangereux de PA ;
- prévenir la survenue ou la récurrence des crises convulsives dont la présence définit l'éclampsie.

L'association de $MgSO_4$ à un traitement antihypertenseur est la meilleure alternative actuelle pour remplir ce double cahier des charges.

Les propriétés physiologiques et pharmacodynamiques du $MgSO_4$ expliquent ses autres avantages et inconvénients potentiels, en particulier dans le contexte de l'obstétrique et de l'anesthésie. Ils ne peuvent être ignorés, mais la question primordiale est celle de la compatibilité entre le magnésium et l'antihypertenseur choisi. À cet égard, les craintes suscitées par certains accidents rapportés lors de l'administration concomitante d'inhibiteurs des canaux calciques et de magnésium semblent actuellement moins vives. Il apparaît au contraire qu'à l'instar de l'association $MgSO_4$ et pachycurare, l'association $MgSO_4$ et inhibiteur des canaux calciques puisse être envisagée en toute sécurité au cours de la PE, sous couvert de la compréhension des interférences entre ces classes, d'une surveillance idoine, de posologies adaptées, notamment en cas d'atteinte rénale, et de l'évitement de tout facteur externe susceptible de décompenser de manière coïncidente un terrain maternel fragilisé [43].

Modes d'action du magnésium

La magnésémie totale est normalement comprise entre 0,7 et 1,1 mmol/l (1,4 à 2,2 mEq/l ou 16,8 à 26,4 mg/l), dont 60 % sous forme libre. Le taux de magnésium érythrocytaire est trois fois supérieur au taux plasmatique, de l'ordre de 2–3 mmol/l, tandis que le stock corporel représente une mole environ, c'est-à-dire 24 g répartis entre l'os (60 %), le muscle (20 %) et les autres tissus.

Le Mg est un cofacteur de très nombreuses réactions enzymatiques et est lié à l'adénosine triphosphate (ATP) sous la forme d'un complexe Mg^{++}-ATP. Il joue un rôle essentiel dans la fonction des ATPases membranaires et participe ainsi à la régulation des flux de calcium, de sodium et de potassium, en agissant comme un stabilisant de membranes [44].

Aux doses pharmacologiques, il se comporte comme un antagoniste fonctionnel du calcium [45,46]. Sur préparation de cœur isolé, il exerce un effet inotrope négatif dose-dépendant et, chez le volontaire sain, abaisse la pression artérielle systémique et pulmonaire par réduction des résistances vasculaires. Un effet bathmotrope et dromotrope négatif a été décrit chez le chien anesthésié. Le déficit en Mg^{++} potentialise les agents vasoconstricteurs et pourrait être impliqué dans le spasme coronaire. A contrario, le Mg^{++} potentialise l'hypotension induite par la dihydralazine en atténuant la tachycardie réflexe et abaisse la libération de noradrénaline à partir des terminaisons nerveuses périphériques. Ces effets sympatholytiques s'ajoutent à l'effet vasodilatateur direct du Mg^{++} [47].

Au cours de la PE, d'autres mécanismes impliquant notamment la cellule endothéliale et le globule rouge pourraient participer à une réduction du tonus vasculaire et à une amélioration de la microcirculation par le Mg^{++}. En particulier, Satake et al. ont montré une augmentation dose-dépendante de la production de prostacycline par la cellule endothéliale de la veine ombilicale humaine sous perfusion de Mg [48], et Schauf et al. ont mis en évidence une amélioration de la déformabilité des globules rouges de la femme enceinte, que le Mg^{++} soit administré dans le cadre d'une PE ou pour tocolyse [49].

Le rôle du magnésium en tant qu'antagoniste du récepteur NMDA, son action antagoniste du calcium et la stimulation de la production de prostacycline ont conduit à évaluer cet agent en tant qu'anticonvulsivant, antalgique et neuroprotecteur.

La prévention des convulsions par le $MgSO_4$ apparaît bien établie dans les formes sévères de la PE de même que la prévention des récidives des crises éclamptiques avérées ; mais le $MgSO_4$ n'est plus recommandé actuellement comme agent tocolytique, en rai-

son de son efficacité limitée et d'une mortalité néonatale plus élevée dans cette indication particulière [50,51].

Mode d'administration et posologie dans la PE sévère

Les indications du $MgSO_4$ se répartissent en prévention primaire ou secondaire. La prévention primaire concerne les femmes qui développent des signes de gravité neurologique (tableau 4) et la prévention secondaire vise à éviter la réapparition de crises éclamptiques chez une femme qui a déjà convulsé (voir chapitre 11).
Un protocole simple consiste à administrer une dose de charge intraveineuse de 4 g de $MgSO_4$ en 30 min–1 h, relayée par une perfusion 1–2 g/h. En prévention primaire, la nécessité d'un bolus initial n'a pas été évaluée. Il est souhaitable de rappeler, dans le protocole écrit placé dans le dossier de la patiente, que 1 g de $MgSO_4$ contient 100 mg de Mg^{++} ou 4 mmol de Mg^{++}, ou encore 8 mEq de Mg^{++}, et d'insister sur la disponibilité immédiate du gluconate de calcium. Le traitement est conduit en unité de surveillance continue ou en unité de soins intensifs car il impose la surveillance clinique du niveau de conscience, **le contrôle pluriquotidien** des réflexes ostéotendineux, de la fréquence ventilatoire, de la diurèse et un monitorage multiparamétrique de base comprenant électrocardioscopie, pression artérielle et SpO_2. Le taux de magnésémie plasmatique doit être immédiatement contrôlé en cas de suspicion clinique de surdosage. Cette surveillance clinique est indispensable eu égard au faible index thérapeutique du Mg^{++}, les signes de toxicité pouvant apparaître avec une magnésémie de 2 mmol/l et devenir graves dès 4 mmol/l. Par ailleurs, le taux plasmatique de Mg^{++} est mal corrélé à la gravité des signes cliniques de toxicité.
Le $MgSO_4$ n'est pas le traitement étiologique de la toxémie gravidique dont les formes sévères imposent la fin de la grossesse, souvent par césarienne. Le Mg^{++} ne permet qu'une temporisation dans ce contexte, et sa prescription dépasse rarement un à quelques jours avant et/ou après la naissance.

Principales interactions médicamenteuses

L'interaction la mieux connue est certainement la potentialisation des curarisants par le magnésium. Elle procède d'un effet pré- et postsynaptique et impose (mais cela

Tableau 4.
Principes de la thérapeutique de la prééclampsie.

	Stade de la maladie	
	PE non sévère	**PE sévère, menaçante**
Signes	PA syst. < 160 mmHg PA diast. < 110 mmHg Absence de signes de gravité rénaux, neurologiques ou digestifs	HTA sévère **et/ou** ROT polycinétiques, céphalées rebelles, troubles visuels
Recommandations	Pas de traitement préventif	Traitement préventif
Traitement de première intention		Associations possibles : 1. Nicardipine et sulfate de magnésium si signes neurologiques et absence de contre-indications 2. Deux hypotenseurs en cas d'HTA rebelle (voir figure 1)

devrait être le cas pour toute administration de pachycurare) le monitorage du bloc neuromusculaire par stimulation électrique.

Pour ce qui concerne les antihypertenseurs, l'association $MgSO_4$ et bloqueurs des canaux calciques est susceptible d'exercer une dépression synergique sur la fonction cardiaque [52]. L'effet inotrope négatif de l'association inhibiteurs calciques plus agent halogéné est accentué par le magnésium, tandis que le calcium le réduit [53]. L'administration de $MgSO_4$ (perfusion de 4 g en 15 min) à une patiente prééclamptique de 18 ans qui avait reçu 10 mg de dihydralazine et 30 mg de labétalol par voie intraveineuse a été accompagnée d'un malaise avec sensation de perte de conscience imminente, bradycardie à 40 bpm et pauses électriques [54]. Un autre cas clinique concerne une jeune femme sévèrement hypertendue (250/140 mmHg) ayant reçu de l'hydralazine, du labétalol et de la nifédipine puis du $MgSO_4$. Après une césarienne, l'évolution fut marquée par un tableau d'hypotension profonde et une issue fatale. Ce décès est difficile à imputer exclusivement à une interaction médicamenteuse impliquant le magnésium, car la compensation de l'hémorragie pourrait avoir été suboptimale [55]. D'autres travaux semblent plus rassurants à l'égard de l'association inhibiteur des canaux calciques et magnésium au cours de la PE. Dans une petite série de 10 patientes atteintes de PE sévère, sous perfusion de $MgSO_4$, le traitement d'urgences hypertensives par de la nifédipine per os (10 mg puis 20 mg toutes les 20 min jusqu'à obtention d'une pression systolique de 160 mmHg et d'une pression diastolique inférieure à 100 mmHg sans dépasser un total de 5 doses) s'est accompagné d'une augmentation de l'index cardiaque et d'une réduction des résistances vasculaires périphériques, sans modification de la fréquence cardiaque maternelle ou fœtale [56].

Une étude cas-témoin rétrospective, dédiée spécifiquement à l'évaluation des effets adverses de l'association $MgSO_4$ et dihydropyridines (faiblesse musculaire et hypotension) chez la femme prééclamptique (n = 377), ne révèle aucune augmentation par rapport à ce qui est observé dans les groupes témoins traités par du Mg^{++} seul ou une association Mg^{++} et autre antihypertenseur [57]. Toutefois, dans cette étude, la concomitance de l'administration des deux médicaments n'a pas été contrôlée et la dose d'entretien du $MgSO_4$ (1 g/h) était plus faible que la dose généralement utilisée (2 g/h). Il s'agit d'une étude rétrospective fondée sur la notification volontaire d'effets secondaires dans les dossiers, sans aucune possibilité de vérification de la justesse de leur description ni du caractère exhaustif de leur signalement. La plupart des dossiers rapportent pourtant au moins un effet secondaire attribuable au $MgSO_4$. La moitié des patientes ont présenté des nausées ou des vomissements, une sensation ébrieuse ou une confusion. Une patiente sur cinq a ressenti des vertiges et/ou des bouffées de chaleur. La soif et des saignements dits mineurs ont été rapportés plus souvent pour les « cas ». Cette étude a le mérite de montrer, sur une grande série, que la majorité des sujets traités par $MgSO_4$ éprouvent un ou plusieurs effets secondaires, ce qui est neuf par rapport aux données de l'étude Magpie [24] dans laquelle ces effets secondaires ne surviennent que dans 24 % des cas, mais pour des posologies d'entretien deux fois moins fortes. À propos de la série de l'étude Magpie, on peut également remarquer l'absence de surmortalité à 2 ans dans le groupe traité par magnésium, ce qui semble confirmer le bon rapport risque/bénéfice de ce traitement dans la PE [58].

En cas d'insuffisance rénale, l'administration de $MgSO_4$ peut entraîner une hypermagnésémie. Cet état doit être reconnu dès qu'apparaît une diminution des réflexes ostéotendineux. Les deux autres signes d'alerte sont une asthénie avec altération de la conscience, d'interprétation parfois difficile dans le contexte de la PE, et des troubles de la fréquence et de la conduction cardiaques. En l'absence de prise en charge et pour

des taux sériques de Mg > 4 mmol/l ou 100 mg/l, l'évolution se fait vers l'abolition des réflexes ostéotendineux, la paralysie des muscles ventilatoires, le coma et l'arrêt cardiaque.
Les signes d'hypermagnésémie imposent l'arrêt immédiat de la perfusion de $MgSO_4$, une **surveillance continue obstétricale et anesthésique**, le contrôle du taux sérique et l'accélération de l'élimination du Mg^{++} par les diurétiques de l'anse ou la dialyse selon le degré de l'insuffisance rénale. Le gluconate de calcium (1 g intraveineux), qui est l'antagoniste d'urgence du $MgSO_4$, doit être immédiatement disponible chaque fois que ce traitement est entrepris.
Il ne semble pas que le traitement par $MgSO_4$ perturbe l'hémostase [59] ou la thrombolyse [60] de manière cliniquement significative. L'équipe de Datta a montré à partir d'une étude thromboélastographique que le traitement par $MgSO_4$ ne représente pas un argument contre le recours à une anesthésie rachidienne en cas de PE, en l'absence de coagulopathie associée avérée [61]. En ce qui concerne l'hémorragie du post-partum, le doublement de son incidence rapporté par Belfort et al. [35] lorsque le magnésium est administré plutôt que la nimodipine (2,4 vs 1,1 %) ne peut être interprété comme lié exclusivement à un effet sur l'hémostase ; un certain degré d'inhibition de la rétraction utérine pourrait en représenter le mécanisme dominant.
Les myopathies sont des contre-indications au traitement par $MgSO_4$.

Remplissage

Il est difficile d'isoler un profil hémodynamique simple représentatif de la PE sévère. Indépendamment d'évidentes difficultés méthodologiques, l'établissement de ce profil se heurte à la variabilité du débit cardiaque et des résistances vasculaires systémiques au cours de la PE [62]. La question du remplissage vasculaire ne saurait donc faire l'objet de recommandations générales et il est indispensable d'individualiser cet aspect de la prise en charge. En particulier, un remplissage vasculaire systématique n'a pas fait la preuve de son efficacité, mais la littérature à ce sujet reste peu abondante [63].
L'opportunité de disposer d'une réserve de précharge doit cependant être discutée avant la mise en route d'un traitement antihypertenseur vasodilatateur [64], avant la mise en œuvre d'une anesthésie rachidienne ou encore dans les situations d'oligurie. À l'inverse, en cas de performance cardiaque gauche obérée, le remplissage vasculaire peut s'avérer dangereux, susceptible de décompenser une situation hémodynamique précaire.
Du fait des altérations des pressions oncotique et hydrostatique et des modifications de la perméabilité capillaire, la volémie efficace est difficile à évaluer avec précision. Dans la majorité des cas, l'examen physique et les moyens peu invasifs (pression artérielle non invasive, fréquence cardiaque, SpO_2, échographie cardiaque) sont cependant des indicateurs suffisants, et le recours au cathétérisme de Swan-Ganz est limité aux situations les plus complexes. La variabilité de l'aire sous la courbe de SpO_2 reste actuellement insuffisamment étudiée pour faire l'objet d'une recommandation dans ce contexte.
Le choix du soluté de remplissage vasculaire dépend du contexte clinique et biologique. Les cristalloïdes peuvent être utilisés dans les hypovolémies modérées [65]. Les colloïdes naturels (albumine 4 %) paraissent appropriés dans les hypovolémies avec hypoalbuminémie. Parmi les colloïdes de synthèse, seuls les hydroxyéthylamidons 130 kDa à taux de substitution molaire de l'ordre de 0,4 et rapport C2/C6 de 9 ou 6 peuvent être utilisés chez la femme enceinte dans le respect des posologies maximales autorisées.

Conclusion

Plus que les antihypertenseurs, une surveillance maternofœtale rigoureuse et une extraction fœtale au bon moment sont les vrais traitements de la PE. La prévention des complications maternelles de l'HTA impose cependant une prise en charge selon l'algorithme de la figure 1.

Références

Bases de données : Medline, PubMed
Période d'interrogation : 1990–2007

1. Goldenberg RL, Cliver SP, Bronstein J, Cutter GR, Andrews WW, Mennemeyer ST. Bed rest in pregnancy. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 131–6. NA
2. Helewa M, Heaman M, Robinson MA, Thompson L. Community-based home-care program for the management of pre-eclampsia : an alternative. CMAJ 1993 ; 149 : 829–34. NA
3. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weeks'gestation : A randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 1070–5.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 8

4. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks'gestation : a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 818–22.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 9

5. Chua S, Redman CW. Prognosis for preeclampsia complicated by 5g or more of proteinuria in 24 hours. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992 ; 43 : 9–12. NA
6. Olah KS, Redman WG, Gee H. Management of severe, early pre-eclampsia : is conservative management justified ? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993 ; 51 : 175–80. NA
7. Visser W, Wallenburg HCS. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe preeclampsia remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995 ; 63 : 147–54. NA
8. Chammas MF, Nguyen TM, Li MA, Nuwayhid BS, Castro LC. Expectant management of severe preterm preeclampsia : Is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery ? J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 853–8. NA
9. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grove D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia ; maternal outcome. BJOG 2000 ; 107 : 1252–7. NA
10. Hall DR, Odendaal HJ, Kristen GF, Smith J, Grove D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia : perinatal outcome. BJOG 2000 ; 107 : 1258–64. NA
11. Vigil-DeGarcia P, Montufar-Rueda C, Ruiz J. Expectant management of severe preeclampsia between 24 and 34 weeks'gestation. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2003 ; 107 : 24–7. NA
12. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Daniel BJ, Cabrol D, Sibai BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks'gestation. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1590–5. NA
13. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction ? Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1119–25. NA
14. Oettle C, Hall D, Roux A, Grove D. Early onset severe preeclampsia : expectant management at a secondary hospital in close association with a tertiary institution. BJOG 2005 ; 112 : 84–8. NA
15. Ganzevoort W, Rep A, Bonsel GJ, Fetter WP, van Sonderen L, De Vries JI, et al. A randomized controlled trial comparing two temporizing management strategies, one with and one without plasma volume expansion, for severe and early onset pre-eclampsia. BJOG 2005 ; 112 : 1358–68.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :1	Ni :5	Tot :10

16. Girling JC, Dow E, Smith JH. Liver function tests in pre-eclampsia : importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1997 ; 104 : 246–50. NA
17. Poldre PA. Haptoglobin helps diagnose the HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 1267. NA
18. National high blood pressure education program working group Report on high blood pressure in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 1689–712. NA
19. Sibai B, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term : patient selection, treatment, and delivery indications. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 196 : 514.e1–514.e9. NA
20. Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, Ville Y, Baez E, Visser GH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol 2004 ; 23 : 119–25. NA

21. Moodley J. Maternal deaths due to hypertensive disorders in pregnancy : Saving Mothers report 2002–2004. Cardiovasc J Afr 2007 ; 18 : 358–61.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 0	Tot : 7

22. Khatun S, Kanayama N, Hossain B, el Maradny E, Kobayashi T, Jahan S, et al. Increased concentrations of plasma epinephrine and norepinephrine in patients with eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997 ; 74 : 103–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 4	Tot : 10

23. Olsen KS, Beier-Holgersen R. Fetal death following labetalol administration in pre-eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 1992 ; 7 : 145–7.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

24. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate ? The Magpie Trial : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 359 : 1877–90.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

25. Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsia into eclampsia : toward a new paradigm. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1389–96.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

26. Schwartz RB, Feske SK, Polak JF, De Girolami U, Iaia A, Beckmer KM, et al. Preeclampsia-eclampsia : clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology 2000 ; 217 : 371–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 0	Tot : 5

27. Montan S, Ingermarsson I, Marsal K, Sjöberg NO. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy : Effects on fetal haemodynamics. Br Med J 1992 ; 304 : 946–49.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 8

28. Hjertberg R, Faxelius G, Lagercrantz H. Neonatal adaptation in hypertensive pregnancy-a study of labetalol vs hydralazine treatment. J Perinat Med 1993 ; 21 : 69–75.

Cr : 3	Di : 3	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 7

29. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 ; 3 : 1–82.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

30. Vaast P, Dubreucq-Fossaert S, Houfflin-Debarge V, Provost-Helou N, Ducloy-Bouthors AS, Puech F, et al. Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for preterm labour ; report of five cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004 ; 113 : 98–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

31. Impey L. Severe hypotension and fetal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. Br J Obstet Gynecol 1993 ; 100 : 959–61.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

32. Jannet D, Carbonne B, Sebban E, Milliez J. Nicardipine versus metoprolol in the treatment of hypertension during pregnancy : a randomized comparative trial. Obstet Gynecol 1994 ; 84 : 354–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

33. Carbonne B, Jannet D, Touboul C, Khelifati Y, Milliez J. Nicardipine treatment of hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 908–14.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 7

34. Aya AG, Mangin R, Hoffet M, Eledjam JJ. Intravenous nicardipine for severe hypertension in pre-eclampsia–effects of an acute treatment on mother and foetus. Intensive Care Med 1999 ; 25 : 1277–81.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 9

35. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr, Nimodipine Study Group. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 2003 ; 348 : 304–11.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 4	Tot : 10

36. Magee LA, Ornstein MP, von Dadelszen P. Fortnightly review : management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999 ; 318 : 1332–6.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

37. Kwawukume EY, Ghosh TS. Oral nifedipine therapy in the management of severe preeclampsia. Int J Gynaecol Obstet 1995 ; 49 : 265–9

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : −1	Tot : 5

38. Horvath JS, Phippard A, Korda A, Henderson-Smart DJ, Child A, Tiller DJ. Clonidine-hydrochloride - a safe and effective antihypertensive agent in pregnancy. Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 634–8.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 7

39. Boutroy MJ, Gisonna CR, Legagneur M. Clonidine : placental transfer and neonatal adaptation. Early Hum Dev 1988 ; 17 : 275–86.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 7

40. Dooley M, Goa KL. Urapidil. A reappraisal of its use in the management of hypertension. Drugs 1998 ; 56 : 929–55.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

41. Amorim MMR, Santos LC, Faùndes A. Corticosteroid therapy for prevention of respiratory distress syndrome in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1283–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 8

42. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1190–6.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

43. Ogunyemi D. Risk factors for acute pulmonary edema in preterm delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007 ; 133 : 143–7.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 7

44. Dubé L, Granry J. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine : a review. Can J Anesth 2003 ; 50 : 732–46. NA
45. Fawcett W, Haxby E, Male D. Magnesium : physiology and pharmacology. Br J Anaesth 1999 ; 83 : 302–20. NA
46. James M. Clinical Use of Magnesium Infusions in Anesthesia. Anesth Analg 1992 ; 74 : 129–36. NA

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

47. Shimosawa T, Takano K, Ando K, Fujita T. Magnesium inhibits norepinephrine release by blocking N-type calcium channels at peripheral sympathetic nerve endings. Hypertension 2004 ; 44 : 897–902. NA
48. Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. Magnes Res 2004 ; 17 : 20–7. NA
49. Schauf B, Becker S, Abele H, Klever T, Wallwiener D, Aydeniz B. Effect of magnesium on red blood cell deformability in pregnancy. Hypertens Pregnancy 2005 ; 24 : 17–27. NA
50. Macones G, Hauth JC, Lockwood CJ. Magnesium sulfate tocolysis : time to quit. Obstet Gynecol 2007 ; 109 : 450–1.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

51. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis : time to quit. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 986–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

52. Davis WB, Wells SR, Kuller JA, Thorp JM Jr. Analysis of the risks associated with calcium channel blockade : implications for the obstetrician-gynecologist. Obstet Gynecol Surv 1997 ; 52 : 198–201.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 6

53. Durand P, Lehot JJ, Foëx P. Calcium-channel blockers and anaesthesia. Can J Anesth 1991 ; 38 : 75–89. NA
54. Pittman J. Magnesium sulphate for pre-eclampsia and a sudden bradycardia. Br J Anaesth 2000 ; 85 : 327–8. NA
55. Thomas T, Cooper G. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why Mothers Die 1997–1999, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Br J Anaesth 2002 ; 89 : 499–508. NA
56. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 336–8.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 7

57. Magee LA, Miremadi S, Li J, Cheng C, Ensom MH, Carleton B, et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 153–63.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 7

58. Magpie Trial Follow-Up Study Collaborative Group. The Magpie Trial : a randomised trial comparing magnesium sulphate with placebo for pre-eclampsia. Outcome for women at 2 years. BJOG 2007 ; 114 : 300–9.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 9

59. Ravn HB, Lassen JF, Bergenhem N, Kristensen AT. Intravenous magnesium does not influence the activity of the coagulation cascade. Blood Coagul Fibrinolysis 2001 ; 12 : 223–8. NA
60. Stewart D, Marder VJ, Starkman S, Saver JL. Magnesium sulfate neither potentiates nor inhibits tissue plasminogen activator-induced thrombolysis. J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 1575–9. NA
61. Harnett MJ, Datta S, Bhavani-Shankar K. The effect of magnesium on coagulation in parturients with preeclampsia. Anesth Analg. 2001 ; 92 : 1257–60.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 8

62. Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts de la Sfar. Paris : Elsevier ; 2000.
63. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of pre-eclampsia (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford : Update Software.
64. Cotton DB, Gonik B, Dorman KF. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension seen with an intravenously given hydralazine bolus. Surg Gynecol Obstet 1985 ; 161 : 240–4.
65. Recommandations pour la pratique clinique Sfar-SRLF. Remplissage vasculaire au cours des hypovolémies relatives ou absolues. Ann Fr Anesth Réanim 1997 ; 16 : 8–14.

Chapitre 10

Critères d'arrêt de la grossesse en cas de prééclampsie

B. Haddad, C. Masson, S. Deis, C. Touboul, G. Kayem

Service de gynécologie-obstétrique, CHI Créteil, université Paris-XII, 40, avenue de Verdun, 94010 Créteil cedex, France

Mots-clés : Arrêt de la grossesse ; Rapport risque/bénéfice

Keywords: Pregnancy termination; risk/benefit ratio

Résumé

Très peu d'études sont disponibles pour établir des critères clairs d'arrêt de la grossesse chez une patiente ayant une prééclampsie. La grande majorité des études sont soit rétrospectives, soit observationnelles. L'analyse des données de la littérature et les avis d'experts permettent de suggérer des critères d'arrêt de la grossesse, essentiellement pour la PE sévère. Certaines des indications de l'arrêt de la grossesse sont maternelles : une hypertension sévère non contrôlée, une éclampsie, un œdème aigu du poumon, un hématome rétroplacentaire, une oligurie (< 100 ml/4 h) persistante malgré un remplissage vasculaire, des signes d'imminence d'une crise d'éclampsie (céphalées ou troubles visuels persistants), une douleur épigastrique persistante, un HELLP syndrome, une insuffisance rénale de novo, ou un terme inférieur à 24 semaines d'aménorrhée (SA). D'autres indications sont fœtales : la présence de décélérations prolongées ou variables sévères ou une variabilité à court terme < 3 ms, un score de Manning ≤ 4 à 2 reprises, un oligoamnios sévère. Au-delà de 32 SA, les critères suivants doivent être pris en compte : une estimation du poids foetal < 5e percentile ou une diastole ombilicale artérielle inversée. En cas de PE peu sévère, l'arrêt de la grossesse doit être envisagé au-delà de 36 SA.

Abstract

Criteria of pregnancy termination in women with preeclampsia

Few studies establishing clear criteria for the medical interruption of a pregnancy complicated by PE are available today. Most of these studies are either retrospective or observational. When combining an analysis of the available literature together with the experts' opinions, one can propose the following set of criteria for therapeutic interruption of pregnancy in the setting of PE, which apply mainly for the severe forms of the disease. These criteria can be subdivided into maternal and fetal criteria.

Maternal criteria are a severe uncontrollable HT, eclampsia, acute pulmonary edema, retro placental haematoma, oligura (< 100 ml in 4 hours) resistant to appropriate fluid expansion, persistent signs of imminent eclampsia (headache or visual disturbances), persistent epigastric pain, HELLP syndrome, new-onset renal failure and a gestation time within the first 24 weeks.
The fetal criteria are prolonged and variable fetal heart rate (FHR) decelerations, a short term variability in FHR < 3bpm, a Manning score ≤ 4 on two separate occasions, severe oligohydramnios, an estimated fetal weight below the 5th percentile beyond the 32nd week of amenorrhea and an inverted diastolic flow in the umbilical artery beyond the 32nd week of amenorrhea.
In case of non-severe PE beyond the 36th week of amenorrhea, interruption of the pregnancy must be considered.

Introduction

La seule façon de guérir de la prééclampsie (PE) est d'obtenir l'accouchement. Cependant, la terminaison de la grossesse peut induire une morbidité néonatale importante, surtout à des termes précoces. Le but de ce chapitre est de clarifier les critères d'arrêt de la grossesse. D'emblée, deux points majeurs doivent orienter la décision d'interrompre la grossesse, le terme du diagnostic et la sévérité de la PE, tout en sachant que ces deux paramètres sont souvent imbriqués.

Terme

Le terme d'apparition de la PE est capital dans la gestion de la grossesse. Au-delà de 37 semaines d'aménorrhée (SA), la grossesse doit être interrompue, quelle que soit la sévérité de la PE. Cependant, il faut préciser qu'il n'existe pas d'études analysant l'intérêt de l'expectative à terme, particulièrement dans le cas où la PE serait peu sévère, surtout en raison du risque accru de césarienne dans les déclenchements sur col défavorable. Entre 34 et 37 SA, l'expectative en cas de PE peu sévère est la règle afin de diminuer les risques de détresse respiratoire. Cependant, là aussi, il n'existe pas d'études prouvant l'efficacité d'une telle attitude. L'argument principal qui milite en faveur de l'expectative est le faible taux de complications maternelles et une progression vers une PE sévère seulement dans 20 % des cas [1]. En revanche, en cas de PE sévère au-delà de 34 SA, la règle est l'arrêt de la grossesse en raison du risque important maternel et néonatal.
En dessous de 24 SA, la prise en charge est délicate car l'arrêt de la grossesse est synonyme de décès néonatal ou, en cas de réanimation, de séquelles neurologiques sévères. De plus, la prolongation de la grossesse pourrait être dommageable pour la mère.
Jenkins et al. ont analysé rétrospectivement le pronostic maternel et périnatal chez 39 patientes ayant une PE à moins de 25 SA [2]. Vingt-et-une patientes ont eu une complication maternelle : éclampsie dans 3 cas, hématome rétroplacentaire (HRP) dans 5 cas, HELLP syndrome dans 9 cas et insuffisance rénale dans 5 cas. Aucun décès maternel n'a été déploré. Le pronostic périnatal a été très sévère : sur les 40 enfants issus de ces 39 grossesses, 29 sont décédés in utero, des 11 nouveau-nés vivants admis aux soins intensifs, 4 ont survécu, tous avec des séquelles neurologiques sévères.
Plus récemment, Gaugler-Senden et al. ont analysé dans une étude rétrospective le pronostic maternel et périnatal chez des patientes ayant une PE à moins de 24 SA et pour lesquelles une attitude conservatrice avait été réalisée (attitude faisant partie du protocole du service) [3]. Sur une durée de 10 ans, 26 patientes (dont deux ayant une grossesse

gémellaire) ayant une PE à moins de 24 SA avaient été prises en charge. La prolongation médiane de la grossesse était de 24 j (limites : 3–46). Lors de l'expectative, des complications maternelles étaient observées pour 17 (65 %) patientes : décès maternel dans 1 cas, éclampsie dans 5 cas, HELLP syndrome dans 16 cas et œdème aigu du poumon dans 4 cas. La mortalité périnatale était observée dans 23 cas (82 %) : 19 morts fœtales in utero (MFIU) et 4 décès néonatals.
Très récemment, Budden et al. ont analysé dans une étude rétrospective le pronostic maternel et périnatal chez des patientes ayant une PE à moins de 25 SA et pour lesquelles une attitude conservatrice avait été réalisée [4]. Le pronostic neurologique a été relevé jusqu'à 18 mois après la naissance. Sur une durée de huit ans (1997–2004), 31 patientes ayant une PE à moins de 25 SA avaient été prises en charge. Aucun enfant des 14 patientes prises en charge avant 23 SA n'a survécu. Des 4 enfants nés entre 23 et 24 SA, un seul est survivant. Des 13 enfants nés à plus de 24 SA, 8 ont survécu. Finalement, des 9 enfants survivants, 4 ont un handicap neurologique. Par ailleurs, la PE s'est compliquée d'un HELLP syndrome dans 20 cas, d'une insuffisance rénale dans 8 cas et d'une hospitalisation en réanimation adulte de plus de 48 h dans 12 cas.
Finalement, en cas de PE sévère à moins de 24 SA, l'expectative n'est pas justifiée et une interruption médicale de grossesse doit être suggérée. En revanche, il est possible de prolonger la grossesse en cas de PE modérée survenant à moins de 24 SA ; dans cet esprit, chaque patiente devra être considérée comme un cas particulier.
Entre 24 et 34 SA, la prise en charge dépend de la sévérité de la PE.

PE modérée

La PE modérée représente près de 70 % des cas. Naturellement, en l'absence d'interruption de grossesse, son évolution se fera vers une aggravation [1]. Cependant, à moins de 37 SA, il n'est pas recommandé d'interrompre la grossesse, même s'il n'existe pas d'études étayant cette opinion.

PE sévère

Les critères de sévérité des PE ont été développés au chapitre 1, ces formes graves sont associées à une morbidité importante mettant en jeu le pronostic maternel et périnatal [5].

Études non randomisées

Il existe très peu d'études s'intéressant à la prise en charge de la PE sévère et précoce.

Études rétrospectives

Sibai et al. ont analysé le pronostic maternel et périnatal chez 60 patientes consécutives ayant une PE sévère entre 18 et 27 SA [6]. Aucun décès maternel n'a été déploré, mais les auteurs ont rapporté un taux important de complications maternelles (22 % d'HRP, 17 % d'éclampsies et 8 % de troubles de la coagulation). La mortalité périnatale était de 87 %, essentiellement en rapport avec la prématurité.
Plus tard, Pattinson et al. ont rapporté les complications maternelles et périnatales observées chez 45 patientes ayant une PE sévère avant 28 SA et chez lesquelles une attitude expectative avait été préconisée [7]. La mortalité périnatale était de 100 % chez les patientes prises en charge à moins de 24 SA et de 62 % chez celles prises en charge entre 24 et 28 SA. Ces deux études suggèrent, comme celles analysées plus haut [2–4], la terminaison de la grossesse lorsque la PE survient à moins de 24 SA [6,7]. À plus de 24 SA, il existe une possibilité d'amélioration du pronostic néonatal.

Martin et Tupper ont analysé 55 patientes ayant une PE sévère à moins de 36 SA [8]. La prolongation moyenne de la grossesse observée chez ces patientes était de 19,2 j. La mortalité périnatale était de 33 % avant 30 SA et de 4 % entre 30 et 36 SA. Le retard de croissance in utero (RCIU) était observé dans 56,5 % des cas, et 13,2 % des nouveau-nés ont développé une maladie des membranes hyalines [8].
Odendaal et al. ont rapporté leur expérience de l'expectative chez 129 patientes ayant une PE sévère à moins de 34 SA [9]. La prolongation moyenne de la grossesse était de 11 j. Aucune des patientes n'est décédée ou n'a eu une éclampsie. En revanche, les auteurs déplorent 22 % de décès périnatal et 11 % de MFIU (14/129). La cause du décès in utero pour 5 des 14 fœtus était un HRP.
Olah et al. ont comparé les résultats maternels et périnatals de 28 patientes ayant eu une attitude conservatrice à 28 autres ayant eu une terminaison immédiate de la grossesse entre 24 et 32 SA [10]. La prolongation moyenne observée était de 9,5 j. L'expectative était associée à une baisse du taux de complications néonatales (28,6 vs 64,3 %). Cependant, l'attitude par l'expectative était plus pourvoyeuse de complications maternelles (deux HELLP syndrome, deux HELLP « sans H » et une insuffisance rénale dialysée) comparativement à l'absence de complication sévère en cas de terminaison immédiate de la grossesse.
Visser et Wallenburg ont analysé, dans un travail rétrospectif, 254 patientes consécutives ayant une PE sévère entre 20 et 32 SA [11]. La prise en charge comportait le repos allongé, une expansion volémique, un traitement antihypertenseur par dihydralazine sans corticoïdes ni sulfate de magnésium. Il est à noter que les patientes ayant eu une éclampsie (4,7 %) ou un HELLP syndrome (33,5 %) n'étaient pas exclues de l'étude. Les auteurs ont observé une prolongation moyenne de 14 j, avec la nécessité d'interrompre la grossesse dans les premières 48 h uniquement dans 12,6 % des cas. La mortalité périnatale était à 20,5 %. Aucune femme n'a convulsé ni n'est décédée, malgré une incidence d'HRP de 5 % et de HELLP syndrome de 8 % [11].
Plus tard, les mêmes auteurs ont comparé 128 patientes ayant une PE sévère avec HELLP syndrome à 128 autres patientes ayant une PE sévère sans HELLP syndrome, toutes à moins de 34 SA. La prise en charge était identique au travail précédent. La prolongation moyenne observée de la grossesse était de 10 j dans le groupe avec HELLP et de 14 j dans le groupe sans HELLP syndrome. Les mortalités périnatales et néonatales étaient similaires dans les deux groupes : 14,1 vs 14,8 %, et 5,9 vs 6,8 %, respectivement. Enfin, l'éclampsie a été observée chez deux des patientes avec un HELLP syndrome contre une fois dans l'autre groupe [12].
Hall et al. ont analysé le pronostic maternel et périnatal chez 340 patientes atteintes d'une PE sévère entre 24 et 34 SA [13,14]. Lors de cette prise en charge, le traitement antihypertenseur pouvait comprendre jusqu'à trois agents (méthyldopa, prazosine, et nifédipine) afin de maintenir la pression artérielle en dessous de 160/110 mmHg. Le sulfate de magnésium était utilisé dans la prévention de l'éclampsie ou de sa récurrence, de façon non systématique. Enfin, la prévention de la maladie de la membrane hyaline était réalisée chez les patientes entre 27 et 33 SA. L'impossibilité de contrôler la pression artérielle, ou l'apparition d'une complication maternelle ou fœtale sévère, ou encore l'atteinte de la 34e SA, étaient des indications à l'arrêt de la grossesse. La prolongation moyenne de la gestation était de 11 j, la mortalité périnatale variait de 24 à $44{,}1 \cdot 10^{-3}$ en fonction du poids de naissance, et la mortalité néonatale était de 6 %. Aucun décès maternel n'a été déploré, même si 27 % des patientes ont eu une complication majeure.

Étude prospective

Un travail récent a analysé le pronostic maternel et périnatal de 381 patientes consécutives ayant une PE sévère entre 24 et 33 SA [15]. Parmi ces patientes, 142 (37 %) étaient

délivrées dans les premières 48 h pour des raisons maternelles (éclampsie [8 %], HELLP syndrome [34 %], HRP [13 %]), ou pour des raisons fœtales (anomalies du rythme cardiaque fœtal [RCF] ou oligoamnios sévère). Finalement, seules 239 patientes (63 %) ont pu avoir un traitement par l'expectative, au-delà des premières 48 h. Les indications maternelles de l'arrêt de la grossesse durant l'expectative étaient l'apparition de complications majeures (éclampsie, HELLP syndrome, HRP, CIVD, OAP et insuffisance rénale), une HTA sévère incontrôlée malgré des doses maximales d'au moins deux antihypertenseurs (nicardipine et labétalol), des céphalées ou des troubles visuels ou une barre épigastrique persistants, une thrombopénie sévère (< 100 000·mm^{-3}) ou une oligurie persistante (< 500 ml/24 h). Les indications fœtales de l'arrêt de la grossesse étaient l'apparition d'anomalies du RCF ou d'un RCIU sévère associé à un oligoamnios. L'analyse des morbidités et mortalités maternelles et périnatales était stratifiée en fonction du terme du démarrage de l'attitude expectative : 24–28, 29–31 et 32–33 SA. La prolongation médiane était significativement plus élevée dans les deux premiers groupes (6 j) par rapport au troisième (4 j). Une mortalité périnatale était observée dans 13 cas (5,4 %) : 12 en cas de prise en charge avant 29 SA et 1 entre 29 et 31 SA. La morbidité néonatale était retrouvée significativement plus élevée chez les patientes prises en charge avant 29 SA (tableau 1). En revanche, la morbidité maternelle était identique dans les trois groupes (tableau 2). Aucun décès maternel ni aucune crise d'éclampsie n'ont été à déplorer.
Finalement, la plupart des études concluent à un bénéfice de l'attitude expectative pour le pronostic fœtal avec une prolongation moyenne de 7–10 j, sans aggravation du pronostic maternel.

Études randomisées

Seules deux études prospectives randomisées ont analysé l'intérêt périnatal de l'expectative et de ses conséquences maternelles.
Odendaal et al. ont inclus 58 patientes ayant une PE sévère entre 28 et 34 SA [16]. Parmi les 58 patientes, 20 avaient eu une interruption de la grossesse durant les premières 48 h. Seules 38 patientes étaient finalement randomisées. Vingt-et-une patientes avaient leur grossesse immédiatement interrompue et 18 bénéficiaient de l'expectative. Les auteurs ont constaté que l'expectative n'était pas associée à une augmentation des complications maternelles. Dans le groupe expectative, la grossesse était prolongée de 7,1 j en moyenne avec une diminution du taux d'enfants nécessitant une ventilation assistée (11 vs 35 %) ou ayant des complications néonatales (33 vs 75 %).
La seconde étude a été publiée par Sibai et al. [17]. Les critères d'inclusion étaient une PE sévère entre 28 et 32 SA. Quatre-vingt-quinze patientes ont pu être randomisées après les premières 48 h nécessaires à la corticothérapie préventive : 46 patientes avaient une interruption immédiate de la grossesse et 49 une expectative. Ces dernières avaient un traitement antihypertenseur et une surveillance fœtale rapprochée. Dans le groupe expectative, les auteurs ont trouvé une prolongation moyenne de 15,4 j (limites : 4–36), un terme moyen de naissance plus élevé (32,9 vs 30,8 SA), un poids de naissance plus élevé (1622 vs 1233 g), moins d'admission en réanimation néonatale (76 vs 100 %), une durée d'hospitalisation en réanimation néonatale plus faible (20,2 vs 36,6 j). Aucune patiente n'est décédée ni n'a convulsé. Les taux d'HRP (4,1 vs 4,3 %) et de HELLP syndrome (4,1 vs 2,1 %) étaient statistiquement similaires dans les deux groupes.
Ces deux études ont montré que, sous certaines conditions très strictes (tableau 3), l'expectative était possible chez les patientes ayant une PE sévère entre 24 et 34 SA [16,17]. Le seul but de cette attitude est l'amélioration du pronostic néonatal, en rapport avec une prolongation moyenne de 7 à 14 j de la gestation, sans aggravation de l'état maternel.

Tableau 1.
Pronostic périnatal en fonction du terme d'admission [15].

Terme d'admission (SA)	Terme de naissance (SA)	Prolongation (j)	MFIU (*n*)	MMH* *n* (%)	HIV* *n* (%)	MNN (n)	MPN *n* (%)
24 (*n* = 6)	25,1	7	3	3 (100)	0	1	4 (67)
25 (*n* = 10)	26,9	11	0	9 (90)	1 (10)	4	4 (40)
26 (*n* = 23)	27,3	5	0	19 (83)	1 (4)	0	0
27 (*n* = 28)	28,4	6	0	19 (68)	1 (4)	1	1(3,6)
28 (*n* = 43)	29,3	6	2	19 (46)	3 (7)	1	3 (7)
29 (*n* = 35)	30	5	1	19 (56)	0	0	1(2,9)
30 (*n* = 34)	31	4	0	10 (29)	0	0	0
31 (*n* = 28)	32,1	5	0	7 (25)	0	0	0
32–33 (*n* = 32)	33	4,5	0	1 (3)	0	0	0

* Pourcentage calculé après exclusion des MFIU.

HIV : hémorragie intraventriculaire stade 3–4 ; MFIU : mort fœtale in utero ; MMH : maladie des membranes hyalines ; MNN : mort néonatale ; MPN : mort périnatale.

Tableau 2.
Complications maternelles en fonction du terme d'admission [15].

Terme d'admission (SA)	Pré-partum HELLP *n* (%)	HRP *n* (%)	OAP *n* (%)	CIVD *n* (%)	Insuffisance rénale *n* (%)
24 (*n* = 6)	2 (33)	0	1 (17)	0	0
25 (*n* = 10)	4 (40)	1 (10)	0	2 (20)	0
26 (*n* = 23)	4 (17)	2 (9)	2 (9)	0	3 (13)
27 (*n* = 28)	2 (7)	2 (7)	2 (7)	1 (4)	2 (7)
28 (*n* = 43)	5 (12)	2 (5)	1 (2)	0	1 (2)
29 (*n* = 35)	4 (11)	1 (3)	0	0	1 (3)
30 (*n* = 34)	7 (21)	1 (3)	1 (3)	0	2 (6)
31 (*n* = 28)	2 (7)	3 (11)	1 (4)	0	2 (7)
32–33 (*n* = 32)	4 (13)	2 (6)	1 (3)	0	2 (6)

CIVD : coagulopathie intravasculaire disséminée.

Tableau 3.
Indications d'arrêt de la grossesse dans la PE sévère (après corticothérapie préventive lorsque le terme est < 34 SA et que les conditions maternelles et fœtales permettent la prolongation de 48 h nécessaire à la cure de corticoïdes).

Indications maternelles
Hypertension sévère non contrôlée
Éclampsie
Œdème aigu du poumon
Hématome rétroplacentaire
Oligurie (< 100 ml/4 h) persistante malgré un remplissage vasculaire
Signes d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels persistants)
Douleur épigastrique persistante
HELLP syndrome
Créatinine > 120 µmol/l, de novo
Indications fœtales
Décélérations prolongées, ou variables sévères
Variabilité à court terme < 3 ms, contrôlée
Score de Manning ≤ 4 à 2 reprises
Oligoamnios sévère
Estimation du poids fœtal < 5e percentile, au-delà de 32 SA
Diastole ombilicale artérielle inversée, au-delà de 32 SA

Cas particuliers

Éclampsie

Elle est associée dans toutes les études à une morbidité et à une mortalité maternelle et périnatale très importantes. Dans une étude prospective, descriptive, incluant tous les cas d'éclampsie survenus au Royaume-Uni en 1992, le taux d'éclampsie était retrouvé à $4{,}9 \cdot 10^{-3}$ naissances (*n* = 382). Les complications maternelles sont résumées dans le tableau 4. En particulier, le taux de décès était de 1,8 % (*n* = 7). Ces décès sont survenus dans un contexte de défaillance multiviscérale [18].

Par ailleurs, l'éclampsie, compliquée ou non, a un risque de récidive important, même sous traitement préventif par sulfate de magnésium. En effet, dans une étude collaborative prospective randomisée comparant l'efficacité du sulfate de magnésium au diazépam ou à la phénytoïne dans le risque de récidive d'éclampsie, 1261 patientes étaient incluses en ante-partum. Parmi elles, 634 avaient eu un traitement par sulfate de magnésium et la récidive de l'éclampsie était observée chez 9,9 % des patientes de ce groupe [19].

En raison des complications importantes associées à la crise d'éclampsie et du risque imprévisible de récidive, il est recommandé d'interrompre la grossesse après correction des détresses vitales maternelles.

Signes d'imminence de l'éclampsie

Lors de la grossesse ou chez les patientes ayant une HTG, certains signes fonctionnels peuvent annoncer la survenue d'une crise d'éclampsie. Dans l'étude prospective de Douglas et Redman incluant 382 patientes ayant eu une crise d'éclampsie, celle-ci était précédée d'un ou plusieurs symptômes dans 59 % cas (*n* = 227) [18]. Une autre étude rétrospective portant sur 53 patientes a permis de constater la présence de prodromes à type de céphalées (64 % des cas) ou de troubles visuels (32 % des cas) [20].

Tableau 4.
Complications maternelles majeures dans l'éclampsie [18].

***n* = 382**	***n***	**(%)**
Décès	7	1,8
Arrêt cardiaque	6 (4)	1,6
AVC	7 (1)	1,8
SDRA	7 (3)	1,8
HELLP	27 (2)	7
CIVD (autre que HELLP)	33 (3)	9
Œdème aigu du poumon	18	5
Syndrome de Mendelson	4 (1)	1,0
Insuffisance rénale	24 (4)	6
Embolie pulmonaire	5	1,3
Septicémie	2 (1)	< 1
Ventilation assistée	87 (6)	23

Entre () : nombre de patientes décédées ayant eu la complication.
AVC : accident vasculaire cérébral ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Il est cependant plus pertinent d'évaluer ces signes chez des patientes ayant une PE sévère avant même l'apparition d'une crise d'éclampsie. Dans le Magpie Trial qui a inclus plus de 10 000 patientes, 833 (soit 16 % du groupe placebo) avaient des signes d'imminence d'une crise d'éclampsie, définie par l'association d'au moins deux des signes suivants : céphalées, douleurs épigastriques, troubles visuels, ou hyperréflectivité ostéotendineuse. Chez ces patientes, il a été constaté un taux d'éclampsie de 3,7 % [21].
Malgré les incertitudes quant à la nécessité ou non d'interrompre la grossesse devant des signes d'imminence d'éclampsie, il est souhaitable de considérer les réflexes ostéo-tendineux vifs, les céphalées, la barre épigastrique ou les troubles visuels persistants malgré un traitement adapté, comme des signes d'alarme importants, menant à l'interruption de la grossesse à court terme.

Retard de croissance intra-utérin

Le RCIU avec une cassure de la courbe de croissance est une cause classique d'interruption de la grossesse. Bien souvent, l'objectivation de la cassure de la courbe est difficile. Ainsi, les patientes peuvent se présenter avec une PE associée à une hypotrophie fœtale. La question de l'arrêt de la grossesse dans cette situation est légitime pour le pronostic périnatal.
Bernstein et al. ont réalisé une étude rétrospective multicentrique incluant les nouveau-nés issus de grossesses uniques, non malformés, pesant 500 à 1500 g, et nés entre 25 et 30 SA [22]. Parmi les 19 759 patientes ayant les critères d'inclusion, 9 % ont donné naissance à un fœtus hypotrophe, défini par un poids de naissance < 10e percentile ajusté pour le terme, le sexe et l'ethnie. Une analyse multivariée (tableau 5) a montré que l'hypotrophie (RR = 2,77) était indépendamment associée à une augmentation du risque de décès néonatal, mais que la corticothérapie administrée à visée préventive de la maladie des membranes hyalines (RR = 0,54) et la prolongation de la grossesse d'une semaine (RR = 0,56) étaient indépendamment associées à une diminution du risque de décès néonatal.
Cette étude souligne le dilemme entre l'intérêt de prolonger la grossesse d'une semaine au moins et le risque de décès fœtal ou néonatal en rapport avec l'hypotrophie fœtale [22].
Chammas et al., dans une étude rétrospective, ont analysé l'impact de l'existence d'une hypotrophie fœtale chez 47 patientes ayant une PE sévère à moins de 34 SA, parmi lesquelles 14 (29,7 %) avaient une hypotrophie fœtale à l'admission (définie par une estimation du poids fœtal < 10e percentile) [23]. Chez les patientes ayant une hypotrophie fœtale, la prolongation moyenne de la grossesse était plus courte (3,1 ± 2,1 j vs 6,6 ± 6,1 j ; $p < 0,05$) et le taux d'hypotrophie à la naissance était significativement plus élevé (86 vs 36 %, $p < 0,01$). Finalement, la grande majorité des patientes ayant une hypotrophie

Tableau 5.
Risque relatif ajusté de décès néonatal (entre parenthèses : IC 95 %) [22].

	Décès	MMH	HIV
Hypotrophie	2,77 (2,31–3,33)	1,19 (1,03–1,36)	1,25 (0,98–1,59)
Corticoïdes	0,54 (0,48–0,62)	0,51 (0,44–0,58)	0,50 (0,43–0,57)
Prolongation (par semaine)	0,56 (0,54–0,57)	0,65 (0,61–0,69)	0,68 (0,66–0,72)

HIV : hémorragie intraventriculaire ; MMH : maladie des membranes hyalines.

fœtale à l'estimation pondérale ont accouché dans la semaine (86 %). Ainsi se discute pour les auteurs l'intérêt de prolonger la grossesse au-delà de la période de corticothérapie préventive.

Shear et al. ont analysé le pronostic périnatal chez 155 patientes avec une PE sévère à moins de 34 SA en fonction du terme de naissance et de l'hypotrophie fœtale [24]. La prolongation moyenne était de 5,3 ± 5,2 j, et la mortalité périnatale de 3,9 %. Le terme de naissance était retrouvé comme étant le premier facteur de maladie des membranes hyalines ou de morbidité néonatale composite, quelle que soit la trophicité fœtale (tableau 6).

Haddad et al. ont analysé rétrospectivement le pronostic néonatal de 239 patientes prises en charge par l'expectative pour une PE sévère avant 34 SA en fonction de l'existence d'un RCIU sévère à la naissance (tableau 7) [25] ; 24 % d'entre elles avaient un RCIU sévère. La prolongation médiane de la grossesse était retrouvée identique dans les deux groupes. En analyse multivariée, seule la MFIU était significativement associée au RCIU (OR = 6,4 [1,05–39,35], $p < 0{,}04$).

Finalement, chez les patientes ayant une PE sévère, ces études suggèrent qu'à moins de 30 SA, l'hypotrophie fœtale sévère (< 5e percentile) seule ne doit pas être une indication à l'arrêt de la grossesse, sous réserve que les autres paramètres de la vitalité fœtale soient rassurants (RCF, Doppler ombilical). En revanche, à plus de 30 SA, il y a peu de bénéfices à attendre d'une attitude expectative au-delà de la prévention de la maladie des membranes hyalines par corticoïdes.

Tableau 6.
Morbidité néonatale en fonction du terme de naissance et de la trophicité fœtale [24].

Terme de naissance (SA)	RCIU	MMH	*p*	Morbidité composite	*p*
< 30	< 5e percentile	91 %	0,58	91 %	< 0,01
	> 5e percentile	86 %		66 %	
> 30	< 5e percentile	26 %	0,23	29 %	0,15
	> 5e percentile	35 %		18 %	

MMH : maladie des membranes hyalines.

Tableau 7.
Pronostic néonatal en fonction de la trophicité fœtale (entre parenthèses : IC 95 %) [25].

	RCIU (*n* = 58)	Pas de RCIU (*n* = 181)	OR (IC 95 %)
Poids de naissance (g)*	960 (360–1720)	1200 (500–3110)	–
Terme d'admission (SA)	29 (24–32,7)	29,1 (24–33,3)	–
Terme de naissance (SA)	30,6 (24,8–33,8)	30,3 (25–34)	–
Prolongation (j)	5 (2–35)	5 (2–33)	–
MFIU, *n* (%)†	4 (7)	2 (1)	6,6 (1,18–37,2)
MPN, *n* (%)	6 (10)	7 (4)	2,9 (0,92–8,91)
MMH, *n* (%)‡	18 (33)	88 (49)	0,5 (0,27–0,97)

Données continues en médiane (limites) ; MFIU : mort fœtale in utero ; MMH : maladie des membranes hyalines ; MPN : mortalité périnatale.

* $p < 0{,}0001$ † $p < 0{,}03$ ‡ $p < 0{,}02$

Protéinurie

Dans un travail rétrospectif, Schiff et al. ont analysé l'intérêt de la surveillance de la protéinurie des 24 h chez des patientes ayant une PE sévère entre 26 et 32 SA [26]. Ils ont pour cela comparé le pronostic maternel et périnatal en fonction de l'évolution de la protéinurie des 24 h entre celle observée à l'admission et celle retrouvée au moins 4 j plus tard.
Pour l'ensemble des 66 patientes, la médiane de protéinurie des 24 h à l'admission était de 0,605 g (limites : 0,3–5,3), celle observée à au moins 4 j plus tard était de 1,6 g (limites : 2,24–19,4). Dans 89 % des cas, cette protéinurie a crû, la croissance médiane était de 0,660 g (limites : −4,580 à 18,960). Les 66 patientes étaient stratifiées en deux groupes en fonction de l'augmentation de la protéinurie des 24 h : le premier groupe avait une augmentation > 2 g (n = 24) et le second une augmentation < 2 g (n = 42). La comparaison de ces deux groupes ne montre pas de différence de morbidité maternelle ou périnatale (tableau 8).
Chua et Redman ont analysé rétrospectivement 42 patientes ayant une PE associée à une protéinurie des 24 h > 5 g/24 h [27]. Les auteurs ont constaté que 37 (88,1 %) patientes avaient leur grossesse interrompue dans les deux semaines, dont 14 dans les 3 j et 12 entre 4 et 7 j.
Récemment, Newman et al. ont comparé la morbidité maternelle et néonatale dans trois groupes de patientes ayant une PE, stratifiées en fonction de la protéinurie des 24 h : modérée (< 5 g, n = 125), sévère (5–10 g, n = 43) et massive (> 10 g, n = 41) [28]. Les auteurs ont constaté que seule une protéinurie massive était associée à la prématurité, avec les conséquences néonatales prévisibles (tableaux 9 et 10). Après correction pour la prématurité, la PE avec protéinurie massive n'était pas associée à une augmentation de la morbidité néonatale.
Finalement, une protéinurie sévère (> 5 g/24 h) ou massive (> 10 g/24 h) ne doit pas être seule un argument pour interrompre la grossesse.

Acide urique

Thangaratinam et al. ont récemment réalisé une méta-analyse s'intéressant au pronostic maternel et périnatal des patientes ayant une PE en fonction du taux d'acide urique [29].

Tableau 8.
Morbidité maternelle et périnatale en fonction de l'aggravation de la protéinurie [26].

	Augmentation > 2 g (n = 24)	**Augmentation < 2 g (n = 42)**	***p***
Terme de naissance (SA)	32,4 ± 1,6	32,6 ± 1,8	0,65
Délai admission-naissance (j)	12,2 ± 5,6	11,4 ± 5,7	0,58
HELLP syndrome	17 %	19 %	1
Éclampsie	0	0	
HRP	8 %	7 %	1
Score d'Apgar < 7 à 5 min	13 %	14 %	1
MFIU	0	0	

HRP : hématome rétroplacentaire ; MFIU : mort fœtale in utero.

Tableau 9.
Indications d'arrêt de la grossesse selon la protéinurie [28].

Protéinurie	**< 5 g/24 h (*n* = 125)**	**5–9,9 g/24 h (*n* = 43)**	**≥ 10 g/24 h (*n* = 41)**	
Indication				
Hypertension ≥ 160/110	50,4 %	48,8 %	53,7 %	NS
HELLP syndrome	15,2 %	20,9 %	19,5 %	NS
Terme atteint	18,4 %	7 %	2,4 %	$p = 0{,}013$
HRP	3,2 %	7 %	2,4 %	NS
Éclampsie	1,6 %	2,3 %	7,3 %	NS
Motif fœtal	11,2 %	14 %	17,1 %	NS

HRP : hématome rétroplacentaire.

Tableau 10.
Complications néonatales selon l'importance de la protéinurie [28].

Protéinurie	**< 5 g/24 h (*n* = 125)**	**5–9,9 g/24 h (*n* = 43)**	**≥ 10 g/24 h (*n* = 41)**	***p***
Terme (SA)	33,0 ± 3,2	31,9 ± 3,2	30,9 ± 3,3	0,0007
Poids de naissance (g)	1867 ± 777	1561 ± 563	1377 ± 560	0,0002
RNN	74,4 %	79,1 %	92,7 %	0,045
MMH	45,6 %	58,1 %	73,2 %	0,007
Hémorragie intraventriculaire	10,4 %	25,6 %	14,6 %	0,05
Entérocolite ulcéronécrosante (ECUN)	4 %	2,3 %	8,3 %	NS
Score d'Apgar < 7 à 5 min	14,4 %	20,9 %	19,5 %	NS
Décès néonatal	3,2 %	4,7 %	7,3 %	NS

ECUN : entérocolite ulcéronécrosante ; MMH : maladie des membranes hyalines ; RNN : réanimation néonatale.

Sur les 436 articles retrouvés, seuls 18 étaient utilisables pour une méta-analyse. Pour la relation entre une uricémie > 350 µmol/l et l'éclampsie, seules trois études incluant 634 patientes étaient analysables ; elles montrent un *likelihood ratio* (LR^+) très faiblement positif à 2,1 (1,4–3,5). En ce qui concerne la relation entre une uricémie > 350 µmol/l et le décès per-partum ou néonatal, seules quatre études incluant 1040 patientes étaient analysables ; elles montrent un LR^+ non significatif à 1,5 (0,91–2,6). Dans le sous-groupe des patientes ayant une PE sévère, l'uricémie > 350 µmol/l n'est pas significativement associée au décès per-partum et néonatal (LR^+ = 1,65 [0,82–3,3]).
Finalement, l'uricémie chez les patientes ayant une PE modérée ou sévère n'est pas contributive à la décision d'arrêt de la grossesse.

HELLP syndrome

La PE sévère se complique d'un HELLP syndrome dans 5–10 % des cas. Près de 40 % des patientes ayant un HELLP syndrome ont des complications sévères pouvant aller jusqu'à la rupture d'un hématome sous-capsulaire du foie, voire au décès (tableau 11) [30–32].

Tableau 11.
Complications maternelles associées au HELLP syndrome.

	Sibai [30] (n = 442)	Martin [31] (n = 501)	Haddad [32] (n = 183)
Éclampsie (%)	9	12	6
HRP (%)	16	–	10
CIVD (%)	21	12	8
Insuffisance rénale (%)	7	1	5
OAP (%)	6	15	10
Transfusion (%)	55	29	22

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée ; HRP : hématome rétroplacentaire ; OAP : œdème aigu du poumon.

De plus, la médiane de l'apparition de ce syndrome est de 32 SA, induisant dans près de 50 % des cas une prématurité sévère qui est responsable en grande partie du pronostic néonatal [33]. Des publications récentes ont discuté l'attitude conservatrice chez les patientes ayant un HELLP syndrome en ante-partum survenant avant 34 SA afin d'induire une maturation pulmonaire fœtale par les corticoïdes [34–49].

Attitude expectative sans corticothérapie

Visser et Wallenburg ont analysé le pronostic maternel et périnatal des patientes ayant une PE sévère entre 23 et 33 SA à l'admission, et bénéficiant d'un traitement conservateur sans corticoïdes [34]. Ils ont réalisé une étude rétrospective cas-témoin, avec l'appariement de 128 patientes ayant un HELLP syndrome à 128 autres ayant une PE sévère sans HELLP syndrome. Le HELLP syndrome était défini par un taux de plaquettes sériques < 100 000$\cdot$l^{-6}, une élévation des enzymes hépatiques et l'existence de schizocytes. Il faut noter que 25 % des patientes avec un HELLP syndrome avaient un taux de plaquettes < 50 000/µl. La prise en charge consistait en une stabilisation de la pression artérielle par des antihypertenseurs, le repos allongé et une expansion volémique sous contrôle des pressions centrales à l'aide d'un cathétérisme de l'artère pulmonaire. Après stabilisation des constantes hémodynamiques, le cathéter était retiré au bout de 1–3 j et le traitement conservateur maintenu avec surveillance du bilan des apports et des pertes hydriques et de la pression artérielle. Dans ces conditions de surveillance très lourdes, les auteurs n'ont constaté aucun décès chez les patientes ayant un HELLP syndrome, 17,2 % ont terminé leur grossesse dans les premières 48 h, mais surtout 43 % ont eu une résolution spontanée du HELLP avec une prolongation médiane de la grossesse de 21 j (limites : 7–62).

Intérêt de la corticothérapie, soulevé par plusieurs auteurs

Magann et al., dans une étude prospective randomisée ouverte, ont analysé chez des patientes ayant un HELLP syndrome l'intérêt d'un traitement par fortes doses de corticoïdes dans l'évolution du HELLP syndrome [35]. Ils ont constaté, essentiellement après l'interruption de la grossesse, une augmentation significative du taux de plaquettes et de la diurèse, une baisse significative de la LDH et des ASAT dans le groupe traité. Cette étude comporte deux faiblesses majeures : le nombre extrêmement faible de patientes randomisées et l'absence de contrôle par un placebo.
Tompkins et Thiagarajah ont analysé rétrospectivement l'intérêt des corticoïdes chez 93 patientes ayant une PE avec un HELLP syndrome (n = 52) ou une thrombopénie

limite sans HELLP (n = 42) entre 24 et 36 SA [36]. Cette étude soulève cependant beaucoup de questions, même si elle souligne la possibilité de réaliser une expectative. Il n'est pas indiqué combien de patientes ont eu un HELLP syndrome pour lequel la grossesse a été immédiatement interrompue, les raisons d'emploi des différents protocoles ne sont pas expliquées et la chronologie de l'augmentation des plaquettes sériques par rapport à l'arrêt de la grossesse n'est pas claire.

Récemment, van Runnard Heimel et al. ont analysé l'intérêt de la prednisolone (50 mg/j jusqu'à 2 j après l'accouchement) dans le pronostic maternel et périnatal par une étude prospective randomisée [38]. Toutes les patientes avaient un HELLP syndrome avec un taux de plaquettes < 100 000/µl et étaient à un terme < 30 SA. Les auteurs ont pu randomiser 31 patientes : 15 dans le groupe prednisolone et 16 dans le groupe placebo. Ils n'ont trouvé aucune différence dans la prolongation de la grossesse avec 6,9 ± 5,1 j vs 8 ± 8 j. Le terme moyen de naissance était lui aussi similaire dans les deux groupes. Cependant, la persistance du HELLP syndrome était significativement moins fréquente dans le groupe corticoïdes (6/15 vs 13/16, $p < 0,05$). Chez trois patientes, toutes dans le groupe placebo, un hématome sous-capsulaire du foie a compliqué le HELLP syndrome. Pour deux de ces patientes, l'hématome s'est rompu entraînant un décès.

Fonseca et al. ont réalisé la plus large étude prospective randomisée, contrôlée, comparant la dexaméthasone, 10 mg en intramusculaire toutes les 12 h jusqu'à la naissance puis 3 doses dans le post-partum, à un placebo chez des patientes ayant un HELLP syndrome [39]. Le HELLP syndrome était défini par l'association d'un taux de plaquettes < 100 000/µl, des ASAT > 70 U/l et des LDH > 600 U/l. Au moment de la randomisation, 60 patientes étaient enceintes et 72 dans le post-partum. Les résultats obtenus de cette étude montrent que la durée d'hospitalisation est identique dans les deux groupes (tableau 12). Aucune différence dans la durée d'hospitalisation, l'évolution de la diurèse, le taux des plaquettes sériques, les ASAT ou les LDH n'est observée entre les deux groupes, quelle que soit la sévérité du HELLP (classe 1 ou 2), ou la date de la randomisation par rapport à la grossesse (ante-partum ou post-partum). De plus, la morbidité maternelle n'est pas améliorée par les corticoïdes (tableau 13). Enfin, quatre patientes sont décédées, dont trois dans le groupe corticoïdes.

En fait, l'arrêt immédiat de la grossesse demeure l'attitude la plus prudente pour la mère. Cependant, si le HELLP syndrome se développe à moins de 34 SA et sous certaines conditions (aucun signe clinique ou biologique de complications maternelles associées [CIVD, HRP, éclampsie, OAP, oligurie réfractaire au remplissage, HTA sévère], plaquettes sériques > 50 000/µl, RCF normal), il est possible de prolonger la grossesse de 48 h afin d'introduire un traitement préventif de la maladie des membranes hyalines par corticoïdes [40,41]. La poursuite du traitement conservateur pourra être discutée au cas par cas et après analyse du rapport risque/bénéfice.

Tableau 12.
Durée d'hospitalisation des patientes en HELLP syndrome en fonction du traitement [39].

	Placebo (*n* = 66)	**Dexaméthasone (*n* = 66)**
Moyenne ± DS	8,2 ± 12,6	6,5 ± 9,7
Médiane	4	4
Limites	2–89	2–64

Tableau 13.
Complications maternelles associées au HELLP syndrome en fonction du traitement [39].

Complications	Placebo *n* (%)	Dexaméthasone *n* (%)	RR (IC 95 %)
Décès	1 (1,52)	3 (4,62)	3,0 (0,32–28,1)
Éclampsie	10 (15,15)	8 (13,79)	0,8 (0,34–1,90)
Insuffisance rénale	8 (12,9)	6 (10)	0,8 (0,29–2,10)
Oligurie	4 (6,06)	5 (7,58)	1,3 (0,35–4,45)
OAP	1 (1,54)	3 (4,62)	3,1 (0,32–28,09)
Infections	10 (15,15)	5 (7,58)	0,5 (0,18–1,38)
Transfusion plaquettes	10 (15,15)	12 (18,18)	1,2 (0,56–2,58)
PFC	6 (9,09)	5 (7,58)	0,8 (0,27–2,60)

OAP : œdème aigu du poumon ; PFC : patientes transfusées en plasma frais congelé.

Doppler artériel ombilical

Plusieurs auteurs se sont intéressés à la place du Doppler artériel ombilical dans la prise en charge de la PE sévère. Les études publiées au cours des 15 dernières années ont montré une corrélation entre un Doppler ombilical pathologique et une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatales [42–46]. Cependant, il apparaît que le mauvais pronostic périnatal est plus associé à l'existence d'une diastole nulle ou inversée qu'à un index pathologique avec une diastole non nulle [46–48]. Dans l'étude de Karsdorp et al., le Doppler ombilical était analysé chez 459 patientes à haut risque incluses de façon prospective [46]. Quel que soit le terme de naissance, la mortalité périnatale était significativement plus élevée chez les patientes ayant une diastole nulle (OR = 4) ou inversée (OR = 11) par rapport à celle des patientes qui avaient une diastole non nulle.

Yoon et al. ont analysé dans une étude rétrospective l'intérêt du Doppler ombilical chez 72 patientes consécutives avec une PE dont 42 sévères [47]. Les auteurs ont trouvé qu'un index pathologique était indépendamment associé à une augmentation de la morbidité et de la mortalité périnatales (OR = 14).

Wang et al. ont spécifiquement analysé la relation entre diastole ombilicale inversée et pronostic périnatal dans une étude rétrospective portant sur 30 patientes à plus de 28 SA dont les fœtus étaient indemnes d'anomalie morphologique [49]. Tous les fœtus vivants étaient extraits pour des anomalies du RCF, avec un délai moyen admission-naissance de 10 ± 8,2 h.

Ainsi, plusieurs études prospectives randomisées ont porté sur l'intérêt du Doppler ombilical chez les patientes à haut risque de complications périnatales, mais la faiblesse des effectifs inclus rendait nécessaire la réalisation de méta-analyses. Dans ce sens, une méta-analyse ancienne [50] et deux plus récentes ont été publiées [51,52]. Les deux dernières montrent une diminution significative (−38 %) de la mortalité périnatale et une tendance à la baisse de la mortalité néonatale (−32 %) lorsque le Doppler ombilical a été utilisé lors de la surveillance. En revanche, la morbidité néonatale (hémorragie intraventriculaire, entérocolite ulcéronécrosante, ventilation assistée) n'était pas modifiée.

Les auteurs de ces différentes méta-analyses ont bien souligné le caractère hétérogène des inclusions, et surtout l'absence de détails sur la prise en charge des patientes et la place exacte du Doppler ombilical dans la décision thérapeutique. Ainsi, la

transposition des résultats de ces études à la pratique courante demeure peu aisée. Parmi ces différentes études prospectives randomisées, celle de Pattinson et al. détaille les prises en charge [53]. Trois groupes de patientes à haut risque incluses au-delà de 28 SA étaient individualisés : celles qui avaient une diastole nulle ou inversée (n = 20), celles qui avaient un fœtus suspect de RCIU avec une diastole non nulle (n = 103), et enfin celles qui avaient une HTA et/ou une PE avec une diastole non nulle (n = 89). Les patientes de chaque groupe étaient randomisées : les résultats du Doppler ombilical étaient communiqués ou non au clinicien. Lorsque les patientes avaient une diastole nulle et connue du clinicien, le traitement consistait en l'extraction fœtale si le terme était > 30 SA ou le poids estimé > 1000 g. Les auteurs ont trouvé une augmentation de la mortalité périnatale chez les patientes ayant une diastole nulle et méconnue du clinicien (6/10 vs 1/10). En revanche, aucun bénéfice à la connaissance du résultat n'a été objectivé chez les patientes hypertendues lorsque la diastole n'était pas nulle.
Ces différentes publications permettent de suggérer une interruption de la grossesse en cas de PE sévère associée à une diastole ombilicale artérielle inversée à plus de 32 SA, et ce après une corticothérapie préventive. En dessous de 32 SA, une expectative peut être entreprise si les conditions maternelles et fœtales le permettent, au moins pour induire une maturation pulmonaire fœtale par les corticoïdes.

Rythme cardiaque fœtal

La surveillance du RCF chez les patientes à risque est un point essentiel du suivi des patientes. Classiquement, une disparition de la variabilité à long terme ou la présence de décélérations tardives sont des indications à l'interruption de la grossesse [54]. Ces dernières années ont vu l'introduction du monitorage électronique du RCF. Guzman et al. ont analysé la corrélation entre l'analyse électronique du RCF et l'acidose néonatale (définie par un pH artériel < 7,20) chez les fœtus suspects d'hypotrophie fœtale [55]. Trente-huit patientes ayant un fœtus suspect d'hypotrophie entre 26 et 37 SA avec un examen Doppler ombilical pathologique, seul ou associé avec un Doppler utérin pathologique, étaient analysées. Près de 74 % de ces grossesses étaient associés à une pathologie hypertensive. La durée des épisodes de basse variabilité (r = 0,77), la variabilité à court terme (r = 0,72) et la variabilité à long terme (r = 0,69) étaient corrélées avec le pH artériel ombilical à la naissance. Les meilleurs seuils pour ces trois paramètres étaient respectivement > 45 min, < 3,5 ms, et < 15 ms.

Voie d'accouchement

Xenakis et al. ont conduit une étude prospective observationnelle des facteurs de risque d'échec de déclenchement, incluant 644 patientes en PE sur 2 ans [56]. Ces patientes n'étaient pas en travail au moment du déclenchement. L'indication du déclenchement était une PE pour 183 patientes et pour d'autres raisons que la PE pour 461. Le score de Bishop n'était pas différent entre ces deux groupes. Le terme d'admission était significativement plus précoce (37,7 ± 3 vs 40,1 ± 3 SA, p = 0,01), le taux de prématurés plus élevé (34 vs 9 %, p = 0,01), le taux de primipares plus important (62 vs 34 %, p = 0,01) dans le groupe où le déclenchement était indiqué par la PE. L'échec de déclenchement y était aussi significativement plus élevé (8,2 vs 1,7 %, OR = 5,06 [1,97–13,28]). Ceci demeurait identique pour une analyse réalisée chez les patientes à terme (8,4 vs 1,7 %, OR = 5,32 [1,82–15,88]). L'analyse multivariée montre que la PE est un facteur indépendant d'échec de déclenchement avec un OR ajusté à 4,24 [1,25–14,35]). Cependant, la

grande majorité des patientes dans cette étude a pu accoucher par les voies naturelles. Point important, le terme moyen de déclenchement des patientes était de 37,7 SA et seul un tiers des nouveau-nés était prématuré.

Nassar et al. ont analysé rétrospectivement les chances de succès du déclenchement en cas de PE sévère entre 24 et 34 SA [57]. Toutes les 306 patientes avaient une grossesse unique, n'étaient pas en travail et n'avaient pas de rupture des membranes. Parmi elles, 161 ont eu une césarienne systématique, essentiellement pour un col défavorable (33,5 %) ou une présentation autre que céphalique (22,4 %). Les 145 autres patientes ont eu un déclenchement du travail, avec un accouchement par voie naturelle dans 48,3 % des cas. Le succès de la voie naturelle a varié selon le terme du déclenchement : 31,6 % à un terme ≤ 28 SA vs 62,5 % à un terme > 32 SA. La médiane du score de Bishop était significativement plus basse chez les patientes ayant eu un échec de déclenchement (2 vs 3, $p = 0{,}004$). L'indication principale de la césarienne chez les patientes ayant eu un déclenchement était l'apparition d'anomalies du RCF dans 50,7 % des cas. L'analyse multivariée montre que le succès de la voie basse était indépendamment associé au score de Bishop avec un OR ajusté à 1,38 (1,11–1,71). En revanche, le terme du déclenchement n'a pas atteint la signification avec un OR ajusté à 1,30 (0,89–1,89), probablement en raison de l'effectif relativement réduit de l'étude.

Une étude rétrospective sur 10 ans analysant la tolérance de la voie naturelle par les fœtus pesant à la naissance entre 750 et 1500 g, issus de 278 patientes ayant une PE sévère, a été conduite [58]. Cent quarante-cinq mères (52 %) avaient eu un déclenchement du travail et 133 (48 %) une césarienne systématique. Les indications des césariennes pour les deux groupes sont rapportées dans le tableau 13. La voie naturelle a été obtenue pour 50 des 145 patientes qui ont pu être déclenchées. Les anomalies du RCF ont été à l'origine d'une césarienne lors du déclenchement dans 35 % des cas. Les complications néonatales ne sont pas significativement différentes dans les deux groupes même si les termes et poids de naissance sont légèrement supérieurs dans le groupe déclenchement (tableaux 14 et 15).

Même si cette étude comporte quelques biais (étude rétrospective, absence de notion sur la trophicité fœtale, absence de notion sur la corticothérapie préventive de la maladie des membranes hyalines), elle montre que le pronostic des nouveau-nés nés suite

Tableau 14.
Indications des césariennes [58].

	Systématique (*n* = 133)	**Déclenchement (*n* = 145)**
PE sévère seule	22 (17 %)	0
Anomalies RCF	20 (15 %)	50 (35 %)
Mal présentation	44 (33 %)	3 (2 %)
Échec de déclenchement	–	34 (23 %)
Utérus cicatriciel	31 (23 %)	0
HRP	3 (2 %)	2 (1 %)

La deuxième colonne rapporte les éléments qui ont conduit à la décision de césarienne d'emblée pour 133 patientes. La troisième colonne montre, pour les 145 autres patientes pour lesquelles un déclenchement avait été décidé, les raisons qui ont conduit à la réalisation secondaire d'une césarienne (95/145).
HRP : hématome rétroplacentaire ; RCF : rythme cardiaque fœtal.

Tableau 15.
Complications néonatales selon le mode d'accouchement [58].

	Césarienne systématique (*n* = 133)	Déclenchement (*n* = 145)	*p*
Poids de naissance (g)	1131 ± 232	1235 ± 185	< 0,001
Terme (SA)	29,9 ± 2,3	30,8 ± 2,6	0,004
pH artériel ≤ 7,0	4 (3 %)	2 (1 %)	NS
Ventilation mécanique (> 24 h)	76 (57 %)	79 (54 %)	NS
Sepsis	7 (5 %)	11 (8 %)	NS
HIV (stade 3–4)	3 (2 %)	10 (7 %)	NS
Convulsions	1 (1 %)	2 (1 %)	NS
Décès néonatal	6 (5 %)	7 (5 %)	NS

HIV : hémorragie intraventriculaire.

au déclenchement (réussi ou non) n'est pas très différent de celui des enfants nés par césarienne systématique. Cependant, le taux élevé d'hémorragie intraventriculaire dans le groupe déclenchement, certes non significatif, mérite d'être souligné.

Coppage et Polzin ont analysé rétrospectivement le pronostic néonatal en fonction de l'arrêt immédiat de la grossesse par césarienne ou du déclenchement chez des patientes ayant une PE sévère [59]. Sur une période de 1 an, 93 patientes avaient été prises en charge. Trente-quatre (37 %) ont eu d'emblée une césarienne pour une PE sévère, associée à des anomalies du RCF dans 44 % des cas. Un déclenchement artificiel du travail a pu être réalisé chez 59 patientes (63 %). Dans ce dernier groupe, 37 (63 %) patientes ont finalement accouché par les voies naturelles et 22 (37 %) par césarienne en raison d'un échec (apparition d'anomalies du RCF dans 76 % des cas). L'analyse comparative des deux groupes est rendue difficile en raison d'une différence significative de 3 semaines dans le terme de la prise en charge (32 ± 3,9 SA pour la césarienne vs 35 ± 1,6 SA pour l'induction du travail).

Finalement, lorsque la terminaison de la grossesse est décidée et qu'il n'y a pas de nécessité absolue d'arrêter immédiatement la grossesse, un déclenchement peut être proposé après 34 SA, en l'absence des contre-indications classiques et après maturation cervicale, si nécessaire. Avant ce terme, il est possible d'envisager l'accouchement par les voies naturelles mais le nombre très faible de publications ne permet pas d'écarter définitivement tout effet nocif sur le nouveau-né.

Conclusion

Très peu d'études sont disponibles pour établir des critères clairs d'arrêt de la grossesse. La grande majorité des études sont soit rétrospectives, soit observationnelles. La grande majorité des critères suggérant l'arrêt de la grossesse sont issus de l'expérience des praticiens. Par exemple, il n'existe pas d'étude analysant l'hématome rétroplacentaire comme critère d'arrêt de la grossesse, mais il est logique d'interrompre la grossesse dans cette situation en raison du risque majeur qu'encourent le fœtus et sa mère. Ainsi, l'analyse des données de la littérature et les avis d'experts [54] permettent de suggérer des critères d'arrêt de la grossesse, essentiellement pour la PE sévère, résumés dans le tableau 3. En cas de PE peu sévère, l'arrêt de la grossesse doit être envisagé au-delà de 36 SA.

Références

Base de données : Medline
Période d'interrogation : sans limites

1. Barton JR, O'Brien JM, Bergauer NK, Jacques DL, Sibai BM. Mild gestational hypertension remote from term : Progression and outcome. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 979–83. (NA)
2. Jenkins SM, Head BB, Hauth JC. Severe preeclampsia at < 25 weeks of gestation : Maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 790–5. (NA)
3. Gaugler-Senden IPM, Huijssoon AMG, Visser W, Steegers EAP, de Groot CJM. Maternal and perinatal outcome of preeclampsia with an onset before 24 weeks'gestation : Audit in a tertiary referral center. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 128 : 216–21. (NA)
4. Budden A, Wilkinson L, Buksh MJ, McCowan L. Pregnancy outcome in women presenting with pre-eclampsia at less than 25 weeks gestation. Aust N Zeal J Obstet Gynaecol 2006 ; 46 : 407–12. (NA)
5. American College of Obstetricians and Gynecologist. Hypertension in Pregnancy. Washington : The College ; 1996. Technical Bulletin No. 219.
6. Sibai BM, Taslimi M, Abdella TN, Brooks TF, Spinnato JA, Anderson GD. Maternal and perinatal outcome of conservative management of severe preeclampsia in mid-trimester. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 : 32–7. (NA)
7. Pattinson RC, Odendaal HJ, du Toit R. Conservative management of severe proteinuric hypertension before 28 weeks'gestation. S Afr Med J 1988 ; 73 : 516–8. (NA)
8. Martin TR, Tupper WR. The management of severe toxemia in patients at less than 36 weeks'gestation. Obstet Gynecol 1979 ; 54 : 602–5. (NA)
9. Odendaal HJ, Pattinson RC, du Toit R. Fetal and neonatal outcome in patients with severe pre-eclampsia before 34 weeks. S Afr Med J 1987 ; 71 : 555–8. (NA)
10. Olah KS, Redman CW, Gee H. Management of severe, early pre-eclampsia : is conservative management justified ? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1993 ; 51 : 175–80. (NA)
11. Visser W, Wallenburg HC. Maternal and perinatal outcome of temporizing management in 254 consecutive patients with severe pre-eclampsia remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1995 ; 63 : 147–54. (NA)
12. Visser W, Wallenburg HC. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995 ; 102 : 111–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

13. Hall DR, Odendaal HJ, Kirsten GF, Smith G, Grové D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia : perinatal outcome. BJOG 2000 ; 107 : 1258–64. (NA)
14. Hall DR, Odendaal HJ, Steyn DW, Grové D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia : maternal outcome. BJOG 2000 ; 107 : 1252–7. (NA)
15. Haddad B, Deis S, Goffinet F, Paniel BJ, Cabrol D, Siba BM. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclampticwomen between 24 and 33 weeks'gestation. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1590–7. (NA)
16. Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze DJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28–34 weeks'gestation : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 1070–5.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 8

17. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks'gestation : a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 818–22.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 9

18. Douglas K, Redman C. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994 ; 309 : 1395–400. (NA)
19. The Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsant for women with eclampsia ? Evidence from the Collaborative Eclampsia Trial. Lancet 1995 ; 345 : 1455–63. (NA)

Étude citée pour un autre motif que l'objet de l'étude

20. Katz VL, Farmer R, Kuller J. Preeclampsia into eclampsia : toward a new paradigm. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1389–96. (NA)
21. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate ? The Magpie Trial : a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 359 : 1877–90. (NA)

Étude citée pour un autre motif que l'objet de l'étude

22. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 198–206. (NA)
23. Chammas MF, Nguyen TM, Li MA, Nuwayhid BS, Castro LC. Expectant management of severe preterm preeclampsia : is intrauterine growth restriction an indication for immediate delivery ? Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 853–8. (NA)

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

24. Shear RM, Rinfret D, Leduc L. Should we offer expectant management in cases of severe preterm preeclampsia with fetal growth restriction ? Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1119-25.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 6

25. Haddad B, Kayem G, Deis S, Sibai BM. Are perinatal and maternal outcomes different during expectant management of severe preeclampsia in the presence of intrauterine growth restriction ? Am J Obstet Gynecol 2007 ; 196 : 237.e1-237.e5.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 6

26. Schiff E, Friedman SA, Kao L, Sibai BM. The importance of urinary excretion during conservative management of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 1313-6.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

27. Chua S, Redman CWG. Prognosis for preeclampsia complicated by 5 g or more of proteinuria in 24 hours. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992 ; 43 : 9-12.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

28. Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 188 : 264-8.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

29. Thangaratinam S, Ismail K, Sharp S, Coomarasamy A, Khan K. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia : a systematic review. BJOG 2006 ; 113 : 369-78. (NA)
30. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000-6. (NA)
31. Martin JN Jr, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia : comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1373-84. (NA)
32. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcome among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 444-8. (NA)
33. Abramovici D, Friedman SA, Mercer BM, Audibert F, Kao L, Sibai BM. Neonatal outcome in severe preeclampsia at 24 to 36 weeks'gestation : does the HELLP (hemolysis, elevated liver en-zymes, and low platelet count) syndrome matter ? Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 221-5. (NA)
34. Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe preeclampsia with and without HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995 ; 102 : 111-7.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

35. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN Jr. Antepartum corticosteroids : disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 1148-53.

Cr : 2	Di : 3	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 8

36. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome : the benefit of corticosteroids. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 304-9. (NA)
37. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 921-4. (NA)
38. van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJM, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 128 : 187-93.

Cr : 2	Di : 3	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 8

39. Fonseca JE, Mendez F, Catan C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome : A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 1591-8.

Cr : 3	Di : 3	BB/R : 3	Ni : 3	Tot : 12

40. Magann EF, Martin JN, Jr. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999 ; 42 : 532-50. (NA)
41. Barton JR, Sibai BM. HELLP syndrome. In : Sibai BM, editor. Hypertensive Disorders in Women. 1st ed. Philadelphia, PN : Saunders ; 2001. p. 25-40. (NA)
42. Reuwer PJHM, Sijmons EA, Rietman GW, van Tiel MWM. Intrauterine growth retardation : prediction of perinatal distress by Doppler ultrasound. Lancet 1987 ; 2 : 415-8. (NA)
43. Trudinger BJ, Cook CM, Giles WB, Fong E, Connelly A, Wilcox W. Fetal umbilical artery velocity waveforms and subsequent neonatal outcome. Br J Obstet Gynaecol 1991 ; 98 : 378-84. (NA)

44. Favre R, Ditesheim PJ. Intérêt de la vélocimétrie Doppler ombilicale, aortique, cérébrale et utérine dans une population de grossesses à haut risque. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1991 ; 20 : 253–9. (NA)
45. Devoe LD, Gardner P, Dear C, Faircloth D. The significance of increasing umbilical artery systolic-diastolic ratios in third-trimester pregnancy. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 684–7. (NA)
46. Karsdorp VHM, van Vugt JMG, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. Lancet 1994 ; 344 : 1664–8. (NA)
47. Yoon BH, Lee CM, Kim SW. An abnormal umbilical artery waveform : a strong and independent predictor of adverse perinatal outcome in patients with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 713–21. (NA)
48. Zelop CM, Richardson DK, Heffner LJ. Outcomes of severely abnormal umbilical artery Doppler velocimetry in structurally normal singleton fetuses. Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 434–8. (NA)
49. Wang KG, Chen CP, Yang JM, Su TH. Impact of reverse end-diastolic flow velocity in umbilical artery on pregnancy outcome after the 28th gestational week. Acta Obstet Gynecol Scand 1998 ; 77 : 527–31. (NA)
50. Giles W, Bisits A. Clinical use of Doppler ultrasound in pregnancy : information of six randomised trials. Fetal Diagn Ther 1993 ; 8 : 247–55. (NA)
51. Alfirevic Z, Neilson JP. Doppler ultrasonography in high risk pregnancies : systematic review with meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1379–87. (NA)
52. Goffinet F, Paris J, Nisand I, Bréart G. Utilité clinique du Doppler ombilical. Résultats des essais contrôlés en population à haut risque et à bas risque. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; 26 : 16–26. (NA)
53. Pattinson RC, Norman K, Odendaal HJ. The role of Doppler velocimetry in the management of high risk pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 114–20.

Cr : 2	Di : 3	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 9

54. Haddad B, Sibai BM. Expectant management of severe preeclampsia : proper candidates and pregnancy outcome. Clin Obstet Gynecol 2005 ; 48 : 430–40. (NA)
55. Guzman ER, Vintzileos AM, Martins M, Benito C, Houlihan C, Hanley M. The efficacy of individual computer heart rate indices in detecting acidemia at birth in growth-restricted fetuses. Obstet Gynecol 1996 ; 87 : 969–74. (NA)
56. Xenakis EM, Piper JM, Field M, Conway D, Langer O. Preeclampsia : is induction of labor more successful ? Obstet Gynecol 1997 ; 89 : 600–3.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

57. Nassar AH, Adra AM, Chakhtoura N, Gomez-Marin O, Beydoun S. Severe preeclampsia remote from term : labor induction or elective cesarean delivery ? Am J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 1210–3.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

58. Alexander JM, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Severe preeclampsia and the very low birth weight infant : is induction of labor harmful ? Obstet Gynecol 1999 ; 93 : 485–8.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

59. Coppage HK, Polzin WJ. Severe preeclampsia and delivery outcomes : Is immediate cesarean delivery beneficial ? Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 921–3.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

Chapitre 11

Prise en charge pré- et interhospitalière des formes graves de prééclampsie

F. Trabold[1,2], K. Tazarourte[2,3]

[1] Service de santé et de secours médical, SDIS 68, 7, avenue Joseph-Rey, 68000 Colmar, France
[2] Département d'anesthésie-réanimation, CHU de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc, 94275 Le Kremlin-Bicêtre, France
[3] Pôle urgence-réanimation, Samu 77, centre hospitalier Marc-Jacquet, 77000 Melun, France

Mots-clés : Prééclampsie ; Prise en charge ; Préhospitalier

Keywords: Prehospital management; Preeclampsia; Eclampsia

Résumé

Avant un transport, la concertation des médecins seniors impliqués dans le transfert est indispensable. Une surveillance clinique rapprochée est nécessaire pendant le transport.
L'objectif de contrôle de l'hypertension artérielle sévère est d'obtenir une réduction modérée de la pression artérielle moyenne et d'éviter les grandes variations tensionnelles. Les inhibiteurs calciques utilisés en titration, éventuellement associés au labétalol, sont les médicaments à utiliser en première intention.
Le remplissage vasculaire ne doit pas être systématique en préhospitalier, il est indiqué devant des signes manifestes d'hypovolémie comme par exemple la chute brutale de la pression artérielle lors de l'introduction des médicaments hypotenseurs.
Les benzodiazépines injectables peuvent être utilisées en préhospitalier pour le traitement de la crise convulsive.
Si un traitement par le sulfate de magnésium a été instauré chez une femme en PE avec signes neurologiques, il peut être poursuivi pendant le transfert.

Abstract

Prehospital management of severe preeclampsia
Prior to transport, agreement must be reached among all the senior medical staff members involved in the transfer. Tight clinical surveillance is necessary during the transport.
The aim of the pharmacological control of a severe hypertension is to allow a moderate reduction of the mean arterial blood pressure as well as dampening the large pressure variations. Boluses of calcium channel inhibitors, eventually combined with labetalol, are to be used as first line treatment.
Systematic fluid expansion prior to admission is not recommended. However, it is indicated if obvious signs of hypovolaemia are present, such as a sudden drop in blood pressure, secondary to the initiating of an antihypertensive therapy.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

It is possible to use i.v. benzodiazepines for the treatment of eclampsia in the prehospital setting.
If magnesium sulfate therapy has been initiated in a preeclamptic woman with neurological signs, it may be continued during her transport.

Introduction

C'est le plus souvent lors d'un accident aigu (notamment l'éclampsie) que sont sollicités les services d'urgence (centre 15, centre de traitement des alertes 18 dans le cadre d'un prompt secours, ou numéro d'urgence européen 112) : il s'agit alors pour le médecin régulateur de suspecter le diagnostic de PE, de déclencher les moyens adaptés, ou de les compléter le cas échéant. Le Samu peut par ailleurs être sollicité pour organiser le transfert secondaire de la parturiente vers un centre périnatal de niveau adapté (transfert interhospitalier).
Si l'incidence exacte de prise en charge des formes graves de PE en médecine préhospitalière est mal précisée (probablement augmentée dans les populations de bas niveau socioéconomique [1] en raison d'un mauvais suivi de la grossesse [2,3]), les intervenants préhospitaliers sont souvent confrontés aux formes graves.

Modalités de régulation et/ou de traitement de l'alerte

En France, la centralisation des appels à caractère médical et/ou urgent s'effectue par le biais des numéros téléphoniques 15 (Samu), 18 (sapeurs-pompiers) et 112. L'interconnexion téléphonique et informatique des deux services permet systématiquement à ceux-ci de se renseigner et de s'alerter mutuellement. La régulation médicale du Samu a la responsabilité d'une écoute permanente pour les problèmes d'aide médicale urgente. Les médecins régulateurs doivent être en mesure d'adapter la réponse au degré de gravité de l'appel. Deux situations peuvent se rencontrer : l'appel d'une parturiente ou d'un membre de son entourage pour l'apparition de symptômes mal définis, ou l'appel d'un établissement de soins pour transférer vers une structure mieux adaptée une patiente avec une PE préalablement diagnostiquée (transfert in utero).

Détection des signes de PE lors de l'appel

Les présentations cliniques de PE sont nombreuses et pas toujours spécifiques. Une des difficultés de la régulation médicale est de détecter dès l'appel les éléments devant faire évoquer le diagnostic et les signes de complications, et de ne pas retarder l'envoi d'une équipe médicale. L'apparition d'une douleur épigastrique intense, de nausées et vomissements, de céphalées rebelles, de troubles de la vue, de troubles de la conscience ou d'une crise convulsive sont des éléments majeurs d'orientation diagnostique et de gravité devant justifier l'envoi d'une équipe médicale. Une symptomatologie plus fruste devra faire rechercher la notion d'un suivi pour HTA et/ou PE, d'une prise de poids récente associée à l'apparition d'œdèmes des membres inférieurs. Le moindre doute devra faire engager un moyen médicalisé et envisager un transport de la parturiente vers un centre périnatal de type adapté pour la mère et l'enfant (voir chapitre 8).

Transfert interhospitalier maternel in utero

La loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé publique fixe pour objectif de réduire, d'ici 2008, la mortalité périnatale à un taux de $5{,}5 \cdot 10^{-3}$ naissances et la mortalité maternelle à un taux de $5 \cdot 10^{-5}$ accouchements. Afin de contribuer à la réali-

sation de cet objectif, la circulaire du 21 juin 2006 prévoit que soient établies des recommandations spécifiques pour une meilleure organisation des transferts in utero ou en post-partum immédiat [4]. Cette circulaire prévoit que la demande de transfert, l'orientation et la préparation du transport des femmes enceintes entre établissements doivent être prévues et décrites par des protocoles établis par les professionnels concernés.
Cette organisation centralisée doit fonctionner de manière permanente et mettre en relation entre eux des professionnels de la périnatalité. La proximité entre l'organisation mise en place et le Samu doit être recherchée, au mieux géographiquement, sinon avec des moyens de transmission adaptés.
Dans le cas d'un transport médicalisé, le médecin régulateur est associé à la décision de prise en charge.
Dès lors, un transfert in utero peut impliquer la présence d'une équipe médicale et la mise à disposition d'un monitorage pour surveiller en continu les constantes hémodynamiques de la patiente (électrocardioscope, mesure automatisée non invasive de la pression artérielle, mesure de la saturation percutanée en O_2). Une évaluation régulière du rythme cardiaque fœtal (RCF) est possible en cours de transport [5].
Il existe des contre-indications classiques au transfert in utero : l'HRP, l'état hémodynamique instable, les anomalies sévères du RCF, une HTA non contrôlée par le traitement ou l'apparition de complications sévères.

Bilan clinique en préhospitalier

Le bilan clinique en préhospitalier est maternel et fœtal : il consiste à faire le diagnostic de PE s'il n'est pas fait, à éliminer les diagnostics différentiels et à évaluer la gravité de la PE, notamment par l'évaluation du retentissement sur les organes cibles.

Bilan maternel

Bilan clinique

L'interrogatoire et la consultation du carnet de suivi de grossesse, s'il existe, permettent de mieux préciser le contexte des événements pathologiques nécessitant la prise en charge [6].
Le diagnostic de PE à la phase préhospitalière repose sur :

- la mesure de la pression artérielle. En raison d'une sous-estimation usuelle des moniteurs de PA automatiques, la pression artérielle est au mieux mesurée manuellement chez une femme au repos en décubitus latéral gauche (30°) ou demi-assise (45°) en utilisant un brassard de taille adaptée (particulièrement chez la femme obèse), le bras à hauteur du cœur ;
- l'existence d'une protéinurie qui peut être estimée en préhospitalier sur des urines fraîches à l'aide de bandelettes réactives ;
- l'existence d'œdèmes d'apparition brutale le plus souvent (prise de poids) ou de localisation à des régions non déclives (visage, mains).

Les signes de gravité traduisant le caractère multiviscéral de la PE sont à rechercher systématiquement par l'examen clinique :

- une HTA sévère caractérisée par une PAS > 160 mmHg et/ou une PAD > 110 mmHg [7,8]. L'association d'une PAS > 160 mmHg (indépendamment du niveau de PAD) et d'une PE sévère ou une éclampsie est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral hémorragique [9] ;
- les signes de gravité cardiorespiratoire de la PE relèvent d'une physiopathologie complexe [10-12] pouvant conduire à une authentique cardiomyopathie dilatée dans les formes sévères, avec œdème pulmonaire ;

Tableau 1.
Complications maternelles de la PE susceptibles de poser problème pendant le transport.

Complications neurologiques
– Éclampsie (convulsions)
– AVC ischémique/hémorragique
– Déficit visuel
Complications rénales
– Néphropathie glomérulaire ou tubulaire
Complications cardiorespiratoires
– Œdème aigu pulmonaire
Complications hépatosplanchniques, hématologiques et troubles de la coagulation
– HELLP syndrome
– Coagulopathie intravasculaire disséminée
Complications placentaires
– Hématome rétroplacentaire

- les signes de gravité neurologique témoignent de l'atteinte encéphalique : hyperréflexie ostéotendineuse, somnolence, confusion mentale, céphalées et troubles oculaires peuvent précéder la crise convulsive ;
- les signes de gravité rénale : une oligurie ou une anurie témoigne d'une insuffisance rénale dont le mécanisme physiopathologique peut être complexe (atteinte glomérulaire et/ou tubulaire), mais qui traduit le plus souvent une réponse physiologique normale à l'hypovolémie relative de la PE ;
- les signes de gravité de la sphère digestive avec douleur épigastrique, nausées et vomissements. Les douleurs abdominales sont quasi constantes lors de l'apparition du syndrome HELLP (90 % des cas).

Les complications de la PE sont résumées dans le tableau 1 [13]. En pratique, l'examen clinique vise au diagnostic de la PE et recherche les complications immédiatement menaçantes pour la parturiente. Il comprend les éléments suivants :
- interrogatoire de la patiente ou des proches ;
- A (*airway*) : évaluation des voies aériennes supérieures comprenant la recherche de signes d'intubation trachéale difficile ;
- B (*breath*) : évaluation de l'état ventilatoire : fréquence et amplitude ventilatoires, existence d'une cyanose, existence de signes de lutte, auscultation pulmonaire ;
- C (*circulation*) : évaluation de l'état circulatoire : mesure de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, appréciation du temps de recoloration cutanée et des autres signes de choc ;
- D (*disability*) : évaluation de l'état neurologique : évaluation de l'état de conscience, recherche d'une symptomatologie ophtalmologique, percussion des réflexes ostéotendineux, recherche de signes de localisation ;
- E (*exposition*) : autres signes cliniques : palpation abdominale et utérine (évaluation des contractions), recherche d'un saignement extériorisé.

Monitorage en préhospitalier

D'une façon générale, le rôle du monitorage en préhospitalier est de conforter le diagnostic, d'évaluer la gravité et le retentissement de la pathologie, de diagnostiquer pré-

cocement la survenue des complications de la maladie ou iatrogènes [14], et de suivre les effets des traitements.
Le monitorage minimal de la patiente prééclamptique comprend :

- l'analyse continue de la fréquence cardiaque (électrocardioscope) ;
- la mesure discontinue de la pression artérielle en validant les données de la mesure automatique par des prises manuelles répétées ;
- la mesure continue de la SpO_2 ;
- la mesure continue de l'$EtCO_2$ (chez la patiente intubée) : confirme la position intratrachéale de la sonde [15] et le bon réglage du respirateur ; elle est corrélée de façon quasi linéaire au débit cardiaque chez la patiente ventilée mécaniquement [16,17].

La mesure de l'hémoglobine permet de quantifier l'hémoconcentration liée à l'hypovolémie relative des états prééclamptiques sévères [18] ou, au contraire, d'apprécier l'anémie en cas de saignement.

Bilan et monitorage fœtal

L'examen a pour objectif d'apprécier la vitalité fœtale par la recherche des bruits du cœur du fœtus et des mouvements fœtaux.
Le monitorage continu du RCF par cardiotocographe est possible en préhospitalier. Une étude française a montré que le monitorage initial a été possible dans 64 % des cas au cours de l'examen initial et dans 52 % des cas pendant le transport [19]. Si le bénéfice de l'enregistrement continu du RCF à l'hôpital n'est plus à démontrer, les études préhospitalières manquent pour en affirmer le bien-fondé.

Traitement

Les objectifs du traitement des formes graves de PE en préhospitalier sont le contrôle de la pression artérielle pour éviter les lésions viscérales aiguës, l'ajustement du volume sanguin circulant, la prévention et le traitement de l'éclampsie et/ou de toute autre complication de la PE le cas échéant.
En urgence, l'utilisation de médicaments injectables à index thérapeutique élevé et de demi-vie brève est à privilégier.

Traitement antihypertenseur

Dès lors que la pression artérielle est trop élevée, il existe un risque de dommages viscéraux pour la mère et le fœtus engageant le pronostic vital. Le traitement de l'HTA est symptomatique, reposant sur des agents vasodilatateurs [20] (voir chapitre 9 : algorithme de prise en charge de la figure 1).
Il n'existe pas d'étude permettant d'affirmer le seuil de pression artérielle à atteindre, même si les experts s'accordent à dire que l'hypotension artérielle est délétère pour la mère et le fœtus [13,21]. En pratique, l'objectif est d'obtenir une réduction de 20 % de la pression artérielle moyenne, sans descendre en deçà d'une PAS à 140 mmHg (PAM à 100 mmHg), et d'éviter les grandes variations tensionnelles (pics hypertensifs dangereux pour la mère et hypotensions dangereuses pour le fœtus).
Pour traiter la PE sévère en préhospitalier, il n'existe pas de consensus permettant de recommander un médicament vasodilatateur particulier [20]. Les formes injectables de labétalol et d'inhibiteurs calciques sont les médicaments les plus utilisés [22].

Gestion de la volémie

La PE sévère peut conduire à un état d'hypovolémie relative avec hémoconcentration [18]. Cette hypovolémie peut induire une hypotension artérielle sévère lors de l'instauration

d'un traitement vasodilatateur [23]. Ceci a conduit certains auteurs à préconiser un remplissage vasculaire [24]. Cependant, un remplissage vasculaire trop agressif peut conduire au développement d'un œdème pulmonaire [25] avec une morbi-mortalité importante [26,27]. Par ailleurs, une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer l'effet du remplissage vasculaire sur la morbi-mortalité maternelle n'a pas permis de conclure quant au bénéfice de l'expansion volémique [28].
En pratique, les indications d'une expansion volémique prudente en préhospitalier sont les suivantes :
- une chute brutale et significative de la pression artérielle lors de l'introduction des médicaments vasodilatateurs ;
- une hypovolémie manifeste, en particulier avec oligoanurie.

Une perfusion lente (1 h environ) de 500 à 750 ml de sérum physiologique ou de Ringer Lactate est habituellement proposée (voir chapitre 9).
L'efficacité et la tolérance du remplissage vasculaire sont évaluées par la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'oxymétrie de pouls et la reprise de la diurèse.

Détresse respiratoire et intubation orotrachéale

L'oxygénothérapie, souvent prescrite, devient indispensable dès lors que la SpO_2 est inférieure à 96 %.
Les indications de l'intubation orotrachéale ne sont pas spécifiques aux états de PE ou d'éclampsie, en se souvenant néanmoins que :
- les intubations endotrachéales réalisées en extrahospitalier se caractérisent par un taux de complications et d'échecs plus important [29,30] ;
- la grossesse est un facteur de risque d'intubation difficile [31] ;
- la PE sévère est un facteur de risque supplémentaire d'intubation difficile [31-33], en raison d'un rétrécissement de la filière pharyngolaryngée (œdème des muqueuses) et des troubles de l'hémostase pouvant gêner l'abord trachéal ;
- en urgence, l'intubation avec induction en séquence rapide est la méthode de référence, en se rappelant que le risque d'inhalation est majoré chez la femme enceinte. L'intubation difficile doit être anticipée. Les textes de référence en la matière restent d'actualité [34,35] ;
- les pics hypertensifs et les hypotensions artérielles significatives doivent être évités.

Traitement de l'éclampsie en préhospitalier

L'éclampsie est définie par la survenue d'une crise convulsive chez une femme souffrant de PE. L'incidence, la physiopathologie et les principes de traitement de l'éclampsie font l'objet d'un chapitre spécifique (voir chapitre 12).
Concernant la prise en charge préhospitalière, on peut néanmoins noter que :
- la gravité de l'éclampsie semble être d'autant plus importante que les crises convulsives surviennent en dehors de l'hôpital et que la grossesse n'est pas suivie [36] ;
- la prévention primaire de l'éclampsie est recommandée dès que sont présents des signes prémonitoires et en l'absence de contre-indications (voir chapitre 9). En pratique, l'injection de sulfate de magnésium est à réserver aux formes sévères de PE ;
- le traitement de l'éclampsie comprend en plus des mesures non spécifiques de soins d'urgence de base (voir chapitre 12).

Modalités de transport

Le transport rapide médicalisé de la patiente souffrant de PE sévère ou d'éclampsie vers une structure adaptée est impératif.

Le transport est coordonné par le Samu par lequel transitent les informations nécessaires à la préparation de l'accueil hospitalier de la patiente. Le Samu mobilise les personnels et le vecteur de transport adapté (voie terrestre ou aérienne).
Le transport est initié chez une patiente perfusée, oxygénée et monitorée. La position en décubitus latéral gauche est préférable. En raison de la rapidité évolutive de la maladie, l'état clinique de la patiente est réévalué fréquemment et les données sont consignées sur la fiche de transport.
Le transport est au mieux réalisé chez une femme dont l'état clinique est stabilisé. En cas d'anomalie du RCF, en particulier lorsqu'il existe un HRP, la naissance s'impose dans l'établissement initial d'accueil quel qu'en soit le type [21]. Le transfert du nouveau-né, et éventuellement de la mère, est effectué secondairement.

Conclusion

La survenue d'une forme grave de PE nécessite l'hospitalisation ou le transfert vers une maternité de niveau adapté à l'état de la mère et du nouveau-né. Le Samu est chargé de coordonner le transfert de la patiente vers la structure adaptée. La prise en charge initiale comporte l'évaluation de l'état clinique de la patiente, l'instauration des thérapeutiques d'urgence et l'organisation du transport. La médicalisation extrahospitalière permet le transport de la patiente dans de bonnes conditions, ce d'autant plus qu'il s'agit de formes graves de PE.

Références

Base de données : PubMed
Période d'interrogation : 2000–2008

1. Duley L. Maternal mortality associated with hypertensive disorders of pregnancy in Africa, Asia, Latin America and the Caribbean. Br J Obstet Gynaecol 1992 ; 99 : 547–53.

Cr : 2	Di : 0	BB/R :	Ni : 0	Tot : 2

2. Beye MD, Diouf E, Kane O, Ndoye MD, Seydi A, Ndiaye PI, et al. Prise en charge de l'éclampsie grave en réanimation en milieu tropical africain. A propos de 28 cas. Ann Fr Anesth Réanim 2003 ; 22 : 25–9. NA
3. Lipstein H, Lee CC, Crupi RS. A current concept of eclampsia. Am J Emerg Med 2003 ; 21 : 223–6. NA
4. Circulaire DHOS/01 no°2006–273 du 21 juin 2006 relative à l'organisation des transports périnatals des mères. NA
5. Menthonnex E, Ronchi L. Quel monitorage chez la femme enceinte traumatisée grave en préhospitalier ? Monitorage du patient traumatisé grave en préhospitalier. In : Sfar, ed. Conférence d'experts. Paris : Elsevier ; 2007. p. 151–70. NA
6. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking : systematic review of controlled studies. BMJ 2005 ; 330 : 565.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 7

7. Hauth JC, Ewell MG, Levine RJ, Esterlitz JR, Sibai B, Curet LB, et al. Pregnancy outcomes in healthy nulliparas who developed hypertension. Calcium for Preeclampsia Prevention Study Group. Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 24–8.

Cr : 1	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 5

8. Sibai BM. Diagnosis and management of gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2003 ; 102 : 181–92. NA
9. Martin JN, Jr., Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia : a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 246–54.

Cr : 2	Di : 0	BB/R :	Ni : 0	Tot : 2

10. Greenwood JP, Stoker JB, Walker JJ, Mary DA. Sympathetic nerve discharge in normal pregnancy and pregnancy-induced hypertension. J Hypertens 1998 ; 16 : 617–24.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 7

11. Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, Geiger H, Schmieder RE. Preeclampsia - a state of sympathetic overactivity. N Engl J Med 1996 ; 335 : 1480–5.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 7

12. Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. Hypertension 1991 ; 17 : 1072–7.

Cr : 1	Di : 0	BB/R :	Ni : 1	Tot : 2

13. Duley L, Meher S, Abalos E. Management of pre-eclampsia. BMJ 2006 ; 332 : 463–8. NA
14. Webb RK, van der Walt JH, Runciman WB, Williamson JA, Cockings J, Russell WJ, et al. The Australian Incident Monitoring Study. Which monitor ? An analysis of 2000 incident reports. Anaesth Intensive Care 1993 ; 21 : 529–42.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

15. Knapp S, Kofler J, Stoiser B, Thalhammer F, Burgmann H, Posch M, et al. The assessment of four different methods to verify tracheal tube placement in the critical care setting. Anesth Analg 1999 ; 88 : 766–70.

Cr : 3	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 8

16. Idris AH, Staples ED, O'Brien DJ, Melker RJ, Rush WJ, Del Duca KD, et al. End-tidal carbon dioxide during extremely low cardiac output. Ann Emerg Med 1994 ; 23 : 568–72. NA
17. Jin X, Weil MH, Tang W, Povoas H, Pernat A, Xie J et al. End-tidal carbon dioxide as a noninvasive indicator of cardiac index during circulatory shock. Crit Care Med 2000 ; 28 : 2415–9. NA
18. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1–S22. NA
19. Duchateau FX, Ricard-Hibon A, Laribi S, Chollet C, Marty J. Faisabilité du monitorage du rythme cardiaque fœtal par cardiotocographe en SMUR. Ann Fr Anesth Réanim 2005 ; 24 : 831–2.

Cr : 1	Di : 0	BB/R :	Ni : 0	Tot : 1

20. Duley L, Henderson-Smart DJ. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2002 ; 4 : CD001449.

Cr : 3	Di : 2	BB/R :	Ni : 4	Tot : 9

21. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005 ; 365 : 785–99. NA
22. Magee LA, Cham C, Waterman EJ, Ohlsson A, von Dadelszen P. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. BMJ 2003 ; 327 : 955–60.

Cr : 3	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 8

23. Prise en charge d'une forme sévère de prééclampsie, Protocoles 2007. Paris : MAPAR Editions ; 2007. p. 411–4. NA
24. Heilmann L, Gerhold S, von Tempelhoff GF, Pollow K. The role of intravenous volume expansion in moderate pre-eclampsia. Clin Hemorheol Microcirc 2001 ; 25 : 83–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

25. Engelhardt T, MacLennan FM. Fluid management in pre-eclampsia. Int J Obstet Anesth 1999 ; 8 : 253–9. NA
26. Sibai BM, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia : analysis of thirty-seven consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 1174–9. NA
27. Zhang J, Meikle S, Trumble A. Severe maternal morbidity associated with hypertensive disorders in pregnancy in the United States. Hypertens Pregnancy 2003 ; 22 : 203–12.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

28. Duley L, Williams J, Henderson-Smart DJ. Plasma volume expansion for treatment of women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2000 ; 2 : CD001805.

Cr : 3	Di : 2	BB/R :	Ni : 4	Tot : 9

29. Adnet F, Jouriles NJ, Le Toumelin P, Hennequin B, Taillandier C, Rayeh F, et al. Survey of out-of-hospital emergency intubations in the French prehospital medical system : a multicenter study. Ann Emerg Med 1998 ; 32 : 454–60.

Cr : 2	Di : 0	BB/R :	Ni : 2	Tot : 4

30. Cantineau JP, Tazarourte K, Merckx P, Martin L, Reynaud P, Berson C, et al. Intubation trachéale en réanimation préhospitalière : intérêt de l'induction anesthésique à séquence rapide. Ann Fr Anesth Réanim 1997 ; 16 : 878–84. NA
31. Munnur U, de Boisblanc B, Suresh MS. Airway problems in pregnancy. Crit Care Med 2005 ; 33 : S259–68. NA
32. Ezri T, Szmuk P, Evron S, Geva D, Hagay Z, Katz J. Difficult airway in obstetric anesthesia : a review. Obstet Gynecol Surv 2001 ; 56 : 631–41. NA
33. Heller PJ, Scheider EP, Marx GF. Pharyngolaryngeal edema as a presenting symptom in preeclampsia. Obstet Gynecol 1983 ; 62 : 523–5. NA
34. Prise en charge des voies aériennes en anesthésie adulte, à l'exception de l'intubation difficile. Conférence d'experts de la SFAR. Paris : Elsevier ; 2002. NA
35. Intubation difficile. Conférence d'experts de la SFAR. Paris : Elsevier ; 2006. NA
36. Katz VL, Farmer R, Kuller JA. Preeclampsia into eclampsia : toward a new paradigm. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1389–96.

Cr : 2	Di : 0	BB/R :	Ni : 1	Tot : 3

Chapitre 12

Éclampsie

O. Collange[1], A. Launoy[1], A. Kopf-Pottecher[3], J.-L. Dietemann[2], T. Pottecher[1]

[1] Service d'anesthésie-réanimation chirurgicale, [2] service de radiologie II, hôpitaux universitaires de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, 67098 Strasbourg cedex, France, [3] Service de neurologie Jean-Lhermitte, Clinique des maladies du système nerveux, bâtiment Castaigne, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75634 Paris cedex, France

Mots-clés : Éclampsie ; Cécité ; corticale ; Convulsions ; Sulfate de magnésium

Keywords: Eclampsia; Pregnancy and blindness; Pregnancy and fits; Magnesium sulfate

Résumé

L'éclampsie, complication neurologique majeure de la prééclampsie, est définie par une manifestation convulsive et/ou des troubles de conscience survenant dans un contexte de prééclampsie et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant. Des manifestations convulsives ont été décrites jusqu'au 15e j du post-partum. Les troubles visuels (cécité corticale) sont fréquents et doivent être considérés comme des équivalents de manifestations convulsives.
En cas de doute diagnostique, l'examen d'imagerie de référence est l'IRM avec séquences de diffusion.
La prise en charge d'une femme en train de convulser est identique à celle de n'importe quelle manifestation de comitialité généralisée.
Le sulfate de magnésium, avec une dose de charge et une infusion continue, constitue le meilleur moyen de prévenir la récidive associée à la normalisation tensionnelle.
Le sulfate de magnésium doit être perfusé pendant 24 h après la dernière manifestation comitiale.

Abstract

Eclampsia
Eclampsia, the major neurological complication of preeclampsia, is defined as a convulsive episode, or any other sign of an altered consciousness, arising in a setting of preeclampsia, and which cannot be attributed to any other preexisting neurological condition.
Convulsive episodes have been described up to 15 days post-partum.
Visual disturbances (cortical blindness) are common and must be considered as the equivalent of a convulsive crisis. In case of doubt, the gold standard investigation is the performing of a diffusion weighted MRI.
The management of women suffering a convulsive episode is the same as in any other generalized tonic-clonic seizure.
Magnesium sulfate as a loading dose followed by a continuous infusion is the most effective way for preventing a relapse associated with blood-pressure normalization.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Magnesium sulfate infusion must be maintained for 24 hours following the last convulsive episode.

Introduction

L'éclampsie (E), complication neurologique majeure de la prééclampsie (PE), est définie par une manifestation convulsive et/ou des troubles de conscience survenant dans un contexte de PE et ne pouvant être rapportés à un problème neurologique préexistant [1]. On considère qu'au niveau mondial, l'E est responsable annuellement de 50 000 décès maternels [2], en particulier dans les pays en voie de développement [3]. Cette pathologie est connue de longue date : Hippocrate (IVe siècle avant J.-C.) en soulignait déjà le mauvais pronostic. Plus près de nous, Mauriceau (fin du XVIIe siècle) signalait déjà la fréquence plus élevée chez les primipares et le pronostic péjoratif des crises survenant en pré-partum ou ne s'accompagnant pas d'un retour rapide à la conscience [4].
Nous envisagerons d'abord la physiopathologie de l'E, puis les facteurs de risque, les manifestations cliniques et leurs complications, la place de l'imagerie, pour terminer par la thérapeutique.

Physiopathologie de l'éclampsie

Seules les perturbations spécifiques au système nerveux central seront envisagées ici. Pour la compréhension de cette entité, nous disposons de données expérimentales, de l'écho-Doppler et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Données expérimentales

Il est difficile d'obtenir un modèle expérimental reproduisant fidèlement l'ensemble des perturbations de la PE. Les modèles les plus performants de complications neurologiques concernent la rate en fin de gestation. Normalement, le réseau nerveux périvasculaire est augmenté, en particulier dans le domaine cérébral postérieur, ce phénomène est nettement réduit chez la rate gravide rendue hypertendue par une surcharge sodée [5]. Ce même modèle montre qu'un régime hypersodé induit un œdème cérébral uniquement au cours de la gestation [6]. Tout se passerait donc comme si l'autorégulation du débit sanguin cérébral était perturbée en fin de grossesse avec une tolérance moindre à l'hypertension artérielle (HTA) aiguë.

Évaluation clinique par effet Doppler

L'échographie à effet Doppler a été largement utilisée pour rechercher des anomalies de la réactivité vasculaire cérébrale au cours de la PE et de l'E. Les éléments analysés sont des indices de pulsatilité (IP), de résistivité (IR) et de pression de perfusion cérébrale (PPCe)[1], ou des indicateurs de « résonance » pariétale vasculaire. En comparant les données de base entre des parturientes témoins et des femmes en PE, il apparaît chez ces dernières

---

1 IP = Vélocité systolique – Vélocité diastolique/Vélocité moyenne
IR = Vélocité systolique – Vélocité diastolique/Vélocité systolique
Plusieurs travaux ont évalué la pression de perfusion cérébrale (PPCe) au cours de la PE en utilisant la méthode décrite par Aaslid et al.[13].
$$\mathbf{PPCe = (V_{moy}/[V_{moy} - V_{diast}])\chi(PA_{moy} - PA_{diast})}$$
V_{moy} et V_{diast} sont les valeurs moyenne et diastolique de la vélocité cérébrale dans l'artère sylvienne.
PA_{moy} et PA_{diast} sont les valeurs moyenne et diastolique de la pression artérielle.

une baisse de IP et de IR avec une augmentation de PPCe [7]. Ces perturbations semblent apparaître précocement (entre la 19e et la 25e SA), précédant les manifestations cliniques usuelles (HTA, protéinurie) [8]. L'évolution de IP et de IR lors d'une stimulation (inhalation de CO_2, serrement de main, *roll-over test*) est différente au cours des grossesses normales ou avec PE [7,9]. Selon certains, la réactivité des différents vaisseaux (cérébrale moyenne et ophtalmique) à une variation tensionnelle ne serait pas univoque au cours de la PE [10]. La PPCe augmente parallèlement à l'intensité des manifestations cliniques (céphalées) [11]. Un autre travail étudiant des indices de flux/volume sanguin cérébral objective une augmentation de ce paramètre corrélée à la sévérité de la photophobie [12]. Au total, ces données soulignent la réalité des anomalies de la circulation cérébrale qui semblent assez bien corrélées aux manifestations cliniques de la PE. Plus les manifestations sont sévères, plus l'autorégulation du débit cérébral est perturbée [13,14], et plus la PPCe augmente. Une réserve doit cependant être émise car peu de travaux cliniques ont étudié les modifications vasculaires au niveau des vaisseaux cérébraux postérieurs. Certains ont retrouvé des perturbations identiques [12], mais d'autres constatent des anomalies beaucoup plus sévères au niveau du tronc basilaire [15].

Apport de l'imagerie à la compréhension de l'éclampsie

Initialement, les lésions neurologiques de l'E étaient attribuées à un « spasme » vasculaire par vasoconstriction artériolaire avec obstruction capillaire provoquant une ischémie focale. En IRM standard, les lésions usuellement signalées sont à type d'œdème, de topographie préférentiellement postérieure (occipitale) permettant d'inclure l'E dans le cadre nosologique des encéphalopathies postérieures réversibles (EPR) [16], car ces lésions disparaissent en règle sur les IRM de contrôle. L'imagerie de diffusion, qui analyse la mobilité tissulaire aléatoire des molécules d'eau, permet de différencier précocement les œdèmes ischémiques et vasogéniques : en cas d'œdème ischémique, le coefficient apparent de diffusion (ADC) est diminué, et il est augmenté en cas d'œdème vasogénique. Au cours de l'E, le score ADC est généralement augmenté, en faveur d'une pathogénie vasogénique.
L'ouverture de la barrière hématoencéphalique (BHE) avec passage interstitiel d'eau et d'électrolytes est donc le mécanisme évoqué pour ces perturbations. La prédominance postérieure des lésions s'explique par les particularités locales de l'autorégulation de la circulation cérébrale : ces vaisseaux sont régulés sur un mécanisme double myogénique et neurogénique (sous la dépendance du sympathique). Les lésions endothéliales de la PE perturbent la réponse myogénique. Le système sympathique est moins développé, voire en plus fragilisé [5] au niveau du réseau vertébrobasilaire et des artères cérébrales postérieures ; il va en résulter une augmentation de la perfusion avec rupture endothéliale et suffusion péricapillaire dans ces territoires [17,18].
Au total, l'E résulte d'un œdème vasogénique probablement déclenché par le « forçage » de la BHE lors d'une poussée hypertensive, l'adaptation vasculaire à une poussée d'hypertension étant rendue moins efficace par la perturbation endothéliale et l'autorégulation réduite. La prédominance postérieure des lésions s'explique par la fragilisation de l'innervation périvasculaire dans le territoire cérébral postérieur où la richesse en fibres nerveuses est moindre.

Facteurs de risque et épidémiologie

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de l'E cités le plus souvent sont un âge < 20 ans, un mauvais suivi obstétrical, l'infection urinaire, la primigestation, l'obésité et le diabète [19-23].

Moment de survenue

La plupart des E surviennent en pré- ou péripartum, souvent avant l'arrivée à l'hôpital [21]. Les E précoces (avant la 32e SA) semblent de pronostic plus sombre [24]. L'E du post-partum survient le plus souvent dans les 48 h, mais parfois beaucoup plus tard : 1/6 des cas après 48 h [23], au 9e [25], 11e [26] voire même au 13e j [15]. En l'absence de prodromes, ceci peut poser d'importantes difficultés diagnostiques et toutes les autres causes de convulsions peuvent/doivent être envisagées [27]. Du fait de ce délai diagnostique, les épisodes avec crises convulsives multiples ne sont pas rares [28–30]. Pour certains, ces E du post-partum sont moins graves en termes de pathologies associées (HRP, HELLP) [24].

Épidémiologie

Même dans les pays où le suivi des grossesses s'effectue dans de bonnes conditions, l'E n'est pas une pathologie en voie de disparition : son incidence est d'environ 2,5 à $3 \cdot 10^{-5}$ en Suède ou en Grande-Bretagne [31,32] et plus élevée aux États-Unis : $12 \cdot 10^{-5}$ [33]. Si en Grande-Bretagne son incidence a diminué de moitié en 15 ans [32], en Suède, l'incidence est paradoxalement en augmentation [31]. Dans les pays en voie de développement, l'incidence est nettement plus élevée : de $7 \cdot 10^{-5}$ à $7 \cdot 10^{-2}$ [34,35]. Dans les pays développés, certains considèrent que la moitié des cas d'E n'ont bénéficié que d'une prise en charge suboptimale [36].

Pronostic

Dans les pays européens, la mortalité maternelle au décours de la crise éclamptique est faible : absence de mort maternelle dans la série anglaise de 214 E [32], 4 décès sur près de 400 cas dans la série de Mattar et Sibai [24], à l'inverse 10 morts sur 28 dans une série africaine récente [3]. Une série marocaine portant sur plus de 400 cas d'E retrouve une mortalité maternelle de 6 %. En analyse multivariée, les facteurs pronostiques péjoratifs sont les troubles de la crase, l'insuffisance rénale et hépatique ainsi que la survenue d'un œdème pulmonaire [33]. En France, l'éclampsie est encore responsable de 18 des 225 morts maternelles observées entre 1996 et 2002 [37].
La mortalité fœtale/néonatale reste cependant significative : 6 % dans l'étude anglaise [32].

Manifestations cliniques

Prodromes

Les prodromes ne sont pas constants mais leur importance séméiologique est capitale pour conduire à une thérapeutique spécifique permettant d'éviter la survenue des convulsions [2]. Parmi les prodromes les plus classiques, on retient :
- une ascension tensionnelle rapide, en particulier systolique [38] ;
- des perturbations visuelles (photopsie, cécité corticale temporaire) rapportées dans 1/3 à 1/2 des cas [22,29,39] ;
- des céphalées rebelles aux traitements usuels observées dans environ 3/4 des cas [22,29]. Ces céphalées peuvent être parfois mises en rapport avec les traitements hypotenseurs ;
- une agitation, des mouvements anormaux divers comme des frissons ou des clonus.

En analyse multivariée, deux équipes n'ont retrouvé comme prodromes significatifs que les céphalées et les troubles visuels [40,41].
Enfin, il faut aussi rappeler la fréquence des crises inopinées : dans une série rétrospective incluant 53 femmes qui ont convulsé, une hypertension artérielle n'avait été notée

que chez une seule des 21 femmes qui avaient consulté pendant la semaine précédant les convulsions [42]. Un travail récent collectant 214 E note l'absence totale de prodromes chez 21 % des femmes [32].

Manifestations critiques

La crise convulsive ne présente pas de caractéristiques particulières ; elle est unique dans plus de la moitié des cas. Elle est parfois associée ou précédée d'autres manifestations, en particulier visuelles [36]. Des manifestations déficitaires focales, habituellement transitoires, ont été rapportées [43,44]. En postcritique, la persistance d'une altération de la conscience est un élément de mauvais pronostic [41].

Troubles visuels

Les lésions prédominant dans les régions occipitales, les troubles de la vue, font naturellement partie des manifestations prémonitoires ou accompagnant l'E. Ces manifestations se rencontrent chez 25 % des patientes en PE [39,44–46], elles peuvent survenir en l'absence d'E ou en postcritique [47]. Les manifestations sont assez polymorphes, il peut s'agir de photophobie [24], de cécité brutale plus ou moins totale [47]. L'examen clinique retrouve un réflexe photomoteur, l'absence de paralysie oculomotrice extrinsèque et la normalité du fond d'œil (sauf quand il existe des signes de rétinopathie hypertensive) [48]. Pour d'autres, il existe systématiquement un spasme artériel voire un œdème rétinien dans la moitié des cas [46]. La survenue d'une cécité dans ce contexte amène à discuter plusieurs autres étiologies [48] :

- des causes corticales par ischémie, hémorragie, thrombose veineuse ou tumeur occipitale ;
- des causes rétiniennes par décollement, pathologies artérielle ou veineuse rétinienne, embolies.

La récupération se fait le plus souvent ad integrum, sauf en cas de lésion occipitale organique.

Manifestations extraneurologiques et complications associées

Toutes les autres complications de la PE peuvent se voir, précédant ou suivant les manifestations critiques. Une série récemment publiée par l'équipe de Sibai et portant sur 400 cas d'E retrouve 10 % d'HRP ou de HELLP, 7 % d'inhalation, 6 % de CIVD et 12 cas d'arrêt circulatoire dont 4 irréversibles [24].

Explorations complémentaires

Les investigations complémentaires d'imagerie cérébrale apportent des informations utiles, surtout pour le diagnostic différentiel (hémorragies cérébrales, thrombophlébites, etc.). Elles ne sont donc pas recommandées systématiquement mais semblent utiles lorsque le contexte clinique n'est pas clair (contexte de PE non connu, persistance d'un état de conscience anormal ou de signes de focalisation neurologique) et doivent donc être largement utilisées.

Scanographie

La tomodensitométrie (TDM) cérébrale non injectée objective des anomalies dans une proportion très variable de cas : il s'agit de lésions hypodenses, bilatérales, le plus

souvent asymétriques, plutôt sous-corticales, situées le plus souvent dans les régions pariéto-occipitales, plus rarement en frontal [49].

Imagerie par résonance magnétique

Les coupes pondérées en T1 sans injection sont peu spécifiques du mécanisme lésionnel, mais peuvent révéler des hypo-intensités cortico-sous-corticales fronto-pariéto-occipitales bilatérales (figures 1 et 2). L'IRM après injection de gadolinium peut montrer des prises de contraste corticales, traduisant une rupture de la BHE (figure 2).

Les séquences pondérées en densité protonique, en T2 et surtout en séquence FLAIR, apparaissent les plus sensibles, en révélant des hypersignaux en cortical-sous-cortical, surtout en occipital, et plus rarement en fronto-pariétal [50,51] (figure 2). Les anomalies de signal ne touchent que rarement les régions temporales, cérébelleuses et les noyaux gris ; une atteinte du tronc cérébral est exceptionnelle [51,52].

L'imagerie de diffusion peut être fréquemment normale [27,50] (figure 2). Une augmentation du score ADC dans les territoires vasculaires postérieurs a été notée, stigmate d'un œdème vasogénique au niveau des zones d'hypersignal [53,54]. Les lésions corticales ont une meilleure récupération que celle du tronc cérébral et l'E constitue la forme d'EPR où le taux de récupération est le plus élevé [53].

Diagnostic différentiel

Généralement, le tableau clinique est caractéristique, marqué par une crise convulsive brève et un retour à un état de conscience normal en quelques heures. Ce n'est que dans certains cas que peut se poser le problème du diagnostic différentiel mais, dans ce cas, la place de l'imagerie est fondamentale [55].

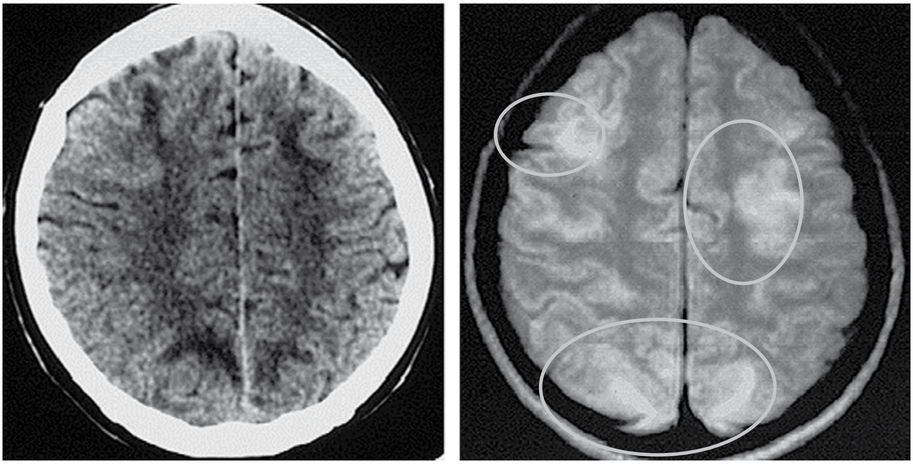


Figure 1. Éclampsie.
L'examen scanographique (à gauche) montre des hypodensités sous-corticales fronto-pariétales multiples. L'IRM en densité protonique (à droite) visualise des signaux beaucoup plus nets, hyper-intenses dans les mêmes régions.

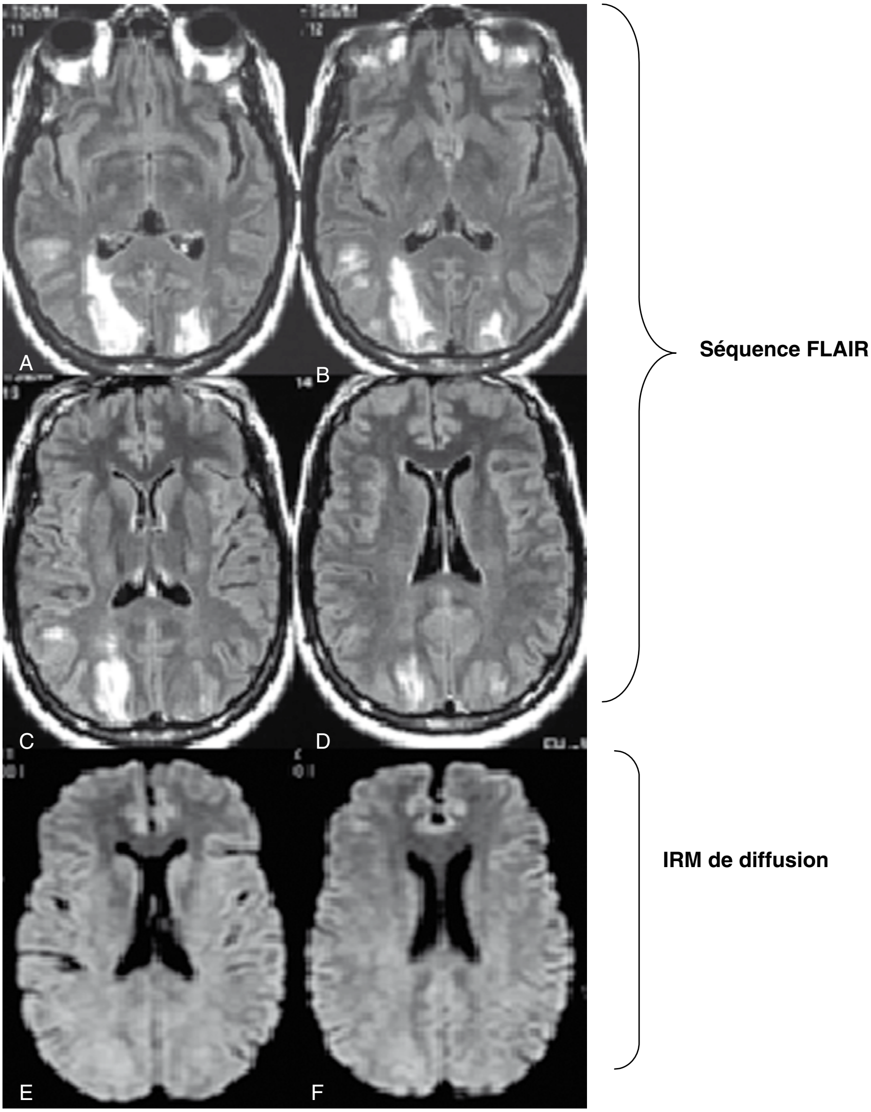


Figure 2. Éclampsie.
Les coupes en séquence FLAIR (a,b) notent un signal hyper-intense cortico-sous-cortical pariéto-occipital bilatéral. L'imagerie de diffusion (d) peut être considérée comme normale.

Encéphalite herpétique

L'encéphalite herpétique peut exceptionnellement se discuter si le contexte de PE n'est pas connu. Dans ce cas, le scanner, montrant une lésion hémorragique ou d'œdème en temporal, est évocateur et doit faire discuter l'instauration d'un traitement spécifique.

Thrombophlébite cérébrale

La thrombophlébite cérébrale est une complication classique en péripartum. Dans sa phase initiale, elle s'accompagne d'un œdème vasogénique d'origine veineuse. Dans un

deuxième temps apparaît l'œdème intracellulaire cytotoxique qui traduit l'ischémie [54] ; l'exclusion d'une thrombophlébite cérébrale est, par conséquent, obligatoire devant tout œdème vasogénique (surtout bilatéral et symétrique, à prédominance parasagittale et postérieure). L'angio-IRM veineuse en contraste de phase ou après injection de gadolinium est indispensable.

Autres causes d'encéphalopathie postérieure réversible

L'E constitue près de la moitié des cas d'EPR au cours de la grossesse. Les autres résultent d'un syndrome des anticorps antiphospholipides, d'un déficit en protéine S, plus rarement d'une CIVD associée à une embolie amniotique. Ces causes doivent être évoquées d'autant qu'il existe des signes de localisation ou un coma prolongé [54].
Par ailleurs, en l'absence de traitement des facteurs étiologiques de l'EPR, peuvent survenir des lésions ischémiques, voire hémorragiques, non réversibles [56]. Une augmentation secondaire du signal en imagerie de diffusion avec une pseudo-normalisation de l'ADC traduit une ischémie cérébrale et des lésions irréversibles [57,58].
Enfin, si la normalisation tensionnelle semble efficace dans les œdèmes vasogéniques, elle pourrait être délétère en cas d'œdème cytotoxique, toute réduction de la pression de perfusion risquant d'accentuer l'ischémie.

Traitement

Dans cette partie seront seules envisagées les thérapeutiques postcomitiales afin d'éviter la récidive ou les complications. Compte tenu des incertitudes physiopathologiques sur la crise d'E, il est difficile de proposer une conduite univoque. Des associations thérapeutiques seront souvent nécessaires, même si le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) est actuellement l'agent le plus couramment proposé.

Sulfate de magnésium

Ce traitement a été proposé par voie intrathécale dès 1906, puis par voie veineuse à partir de 1925. Son utilisation s'est répandue à la suite des travaux de Pritchard [1]. D'une manière globale, l'étude Magpie a souligné l'intérêt du magnésium en prévention [59], et plus récemment une méta-analyse de la même équipe a justifié l'emploi du $MgSO_4$ en cas d'E [60] par comparaison avec le diazépam, la phénytoïne et le cocktail lytique (chlorpromazine, prométhazine, péthidine) (tableau 1) [61–72]. Ce traitement permet une réduction de la récidive des convulsions, de la mortalité (vs diazépam) et des complications maternelles (pneumopathies, recours à la ventilation artificielle ou à l'hospitalisation en unité de réanimation). Des bénéfices néonatals sont également démontrés : amélioration du score d'Apgar, réduction de l'incidence d'hospitalisation en unité de réanimation néonatale.
Outre cette méta-analyse générale, plusieurs études complémentaires ont permis d'affiner les modalités d'emploi du $MgSO_4$. Le choix de la dose a fait l'objet de plusieurs publications (tableau 2). La plupart associent une dose de charge à une administration d'entretien (par voie intraveineuse ou intramusculaire) pour une durée de 24 h après la crise. Certains prévoient la possibilité d'une injection intraveineuse supplémentaire en cas de nouvelle manifestation convulsive. Malgré l'absence de consensus, la tendance générale semble être de privilégier la dose de charge et de ne pas dépasser 24 h de traitement [71,72] (tableau 3). Quelques études proposent une réduction de cette durée en se basant sur la disparition des signes de gravité [73] ou simplement sur la normalisation de la diurèse [74], ceci permettant une diminution significative de la durée de traitement par le $MgSO_4$ et des besoins de surveillance. Cependant, dans le premier travail, il n'y avait que huit patientes éclamptiques et aucune dans le second.

Tableau 1.
Efficacité comparée du sulfate de magnésium à d'autres thérapeutiques usuelles dans la prise en charge de l'éclampsie [60].

Agents comparés à $MgSO_4$	Nbre essai	Nbre patientes	RR	IC 95 %
Valium®	**7**	**1441**		
Mortalité maternelle			0,59	0,37–0,94
Récurrence des crises			0,44	0,34–0,57
Apgar nouveau-né < 7 à 5 min			0,72	0,55–0,94
Hospitalisation nouveau-né en réanimation > 7 j			0,66	0,46–0,95
Phénytoïne	**6**	**897**		
Mortalité maternelle			0,5	0,24–1,05
Récurrence des crises			0,31	0,20–0,47
Pneumopathie maternelle			0,44	0,24–0,79
Ventilation artificielle maternelle			0,66	0,49–0,90
Réanimation maternelle			0,67	0,5–0,89
Admission nouveau-né en réanimation			0,73	0,58–0,91
Décès du nouveau-né ou séjour réanimation > 7 j			0,77	0,63–0,95
Cocktail lytique	**2**	**199**		
Mortalité maternelle			0,25	0,04–1,43
Récurrence des crises			0,09	0,03–0,24
Dépression respiratoire maternelle			0,12	0,02–0,91

Autres thérapeutiques

Dans ce cadre doivent être envisagés les autres agents médicamenteux mais aussi certaines thérapeutiques d'exception.

Autres thérapeutiques médicamenteuses

Les benzodiazépines et le cocktail lytique (Phénergan®, Dolosal®, Largactil®) « historique » n'ont leur place que lorsque le recours à la ventilation mécanique avec intubation est envisagé. Dans ce contexte, tous les agents d'induction d'une anesthésie générale peuvent être utilisés, toutefois l'induction à séquence rapide (étomidate, succinylcholine) est à utiliser en première intention, un relais par une sédation avec analgésiques est habituel.

Indications de la ventilation artificielle

Il y a peu de données concernant ces indications. Par extension avec les autres formes de comitialité, on peut considérer que le recours à cette thérapeutique est indiqué :
- en cas de crises subintrantes ;
- lorsque le retour à la conscience tarde après la crise ;
- en cas de détresse respiratoire ;
- en cas d'indication opératoire en urgence.

De plus, dans ce contexte obstétrical, le risque d'inhalation et les conséquences maternelles et fœtales de l'hypoxie doivent conduire à des indications larges de ventilation mécanique.

Tableau 2.
Protocoles résumés de l'administration de $MgSO_4$ en cas d'éclampsie.

Classement chronologique	Charge	Entretien	Durée	Nouvelle crise
BJOG, 1990 [61]	4 g IV en 20 min	1 à 2 g/h	24 h	
BJOG, 1990 [62]	4 g IV en 5 min + 10 g IM	5 g/4 h IM	24 h	2 g IV
Assiut Faculty of Medicine, 1993 [63]	4–6 g IV	1 à 2 g/h si > ou < à 55 kg		
J Perinatol, 1993 [64]	6 g IV	2 g/h		
Aust NZ J Obstet Gynaecol, 1994 [65]	4 g IV + 8 g IM	4 g/4 h	24 h	1,5 g
Lancet, 1995 [66]	5 g IV en 5 min	10 g ou 5 g IM/4 h ou 1 g/h IV	24 h	2 g IV
Am J Obstet Gynaecol, 1995 [67]	6 g IV en 15 min	2 g/h		
BJOG, 1996 [68]	4 g IV en 5 min + 10 g IM	néant		
Lancet, 1998 [69]	5 g IV en 5 min	1 g/h IV	24 h	2 g IV
J Obstet Gynaecol Res, 1999 [70]	4 g IV en 5 min + 8 g IM	4 g/4 h IM	24 h	
Acta Obstet Gynecol Scand, 2001 [71]	10 g IM	2,5 g IM/4 h	24 h	
J Obstet Gynaecol Res, 2002 [72]	10 g IM	Néant	24 h	

Tableau 3.
Modalités pratiques [1].

Stade de la maladie	Décours immédiat de la crise	Convulsions persistantes
Recommandations	Prévenir la récidive	Limiter la souffrance neuronale et être efficace Éviter l'hypoxie maternelle Éviter l'inhalation
Traitement de première intention	$MgSO_4$: 4 g dans une perfusion de 15–20 min, puis infusion continue de 1 g/h (poids > 70 kg : 6 g puis 2 g/h)	Induction à séquence rapide Intubation orotrachéale Discuter de l'interruption immédiate de la grossesse Envisager sédation, ventilation mécanique pendant 12–24 h faire le plus vite possible une imagerie cérébrale (IRM si disponible sur place)

Conséquences obstétricales

En général, la crise d'éclampsie est considérée comme une indication à une césarienne en urgence. Néanmoins, on voit apparaître dans la littérature des observations de césariennes retardées (permettant une corticothérapie de 48 h à visée de maturation pulmonaire fœtale) sans effet délétère pour la mère [75,76]. Dans le même esprit, Sibai souligne que pour lui la survenue d'une crise d'éclampsie n'est pas une indication formelle à la césarienne immédiate [55]. Ces données sont encore parcellaires et, dans le cadre de l'éclampsie, les indications de césarienne différée ne peuvent être qu'exceptionnelles (voir chapitre 10). Elles pourraient être motivées par des raisons fœtales et justifiées par un état maternel stable et rassurant.

Attitude pratique

On peut schématiser la prise en charge d'une femme éclamptique en trois étapes [55] (tableau 3) :

- **A**. Prise en charge de la mère pendant la crise :
  - éviter les morsures de langue et les autres lésions dues aux convulsions,
  - mettre en position latérale de sécurité,
  - maintenir à tout prix une bonne oxygénation, surveiller la SpO_2 et envisager l'assistance ventilatoire (intubation) en cas d'hypoxie ou de non-réveil rapide (5–10 min).
- **B**. Prévention de la récidive des crises (10 % des cas) : dose de charge de $MgSO_4$.
- **C**. Correction de l'HTA sévère sans induire d'hypotension, en insistant sur la nécessité de contrôle de la pression artérielle systolique qui semble la mieux corrélée aux complications neurologiques graves de la PE [38].

Au total, les données récentes sur l'éclampsie permettent d'insister sur un certain nombre d'idées-forces :

- le mécanisme lésionnel est le plus souvent un œdème cérébral focal vasogénique avec infiltration périvasculaire, thrombose et spasme secondaire à un « forçage » endothélial par la poussée hypertensive. Plus rarement, on retrouve un œdème cytotoxique secondaire à des phénomènes ischémiques locaux ;
- les lésions les plus souvent observées sont celles de la leucoencéphalopathie postérieure. Elles sont en général réversibles sans séquelles ;
- la crise éclamptique peut survenir comme manifestation inaugurale de PE et n'est pas toujours corrélée à l'importance de la poussée hypertensive. Les céphalées constituent le prodrome le plus fréquent ;
- la prévention secondaire (pour éviter la récidive de l'E) par le $MgSO_4$ est largement validée pour la mère et semble aussi sans danger pour le fœtus ;
- pour la prise en charge de ces patientes, des moyens d'imagerie cérébrale (scanner et IRM avec technique de diffusion) et les possibilités d'une maternité de type 3, tant pour la mère que pour son enfant, doivent être disponibles.

Références

Base de données : Pub Med
Période d'interrogation : 2000–2008

1. Réanimation des formes graves de prééclampsie. Conférence d'experts de la Sfar. Paris : Elsevier, Paris ; 2000. NA
2. Sawle G., Ramsay M. The neurology of pregnancy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 ; 64 : 717–25. NA

3. Beye M.D., Diouf E., Kane O., Ndoye M.D., Seydi A., Ndiaye P.I., et al. Prise en charge de l'éclampsie grave en réanimation en milieu tropical africain. À propos de 28 cas. Ann Fr Anesth Réanim 2003 ; 22 : 25–9. NA
4. Kaplan P. Neurologic issues in eclampsia. Rev Neurol 1999 ; 155 : 335–41. NA
5. Aukes A.M., Vitullo L., Zeeman G.G., Cipolla M.J. Pregnancy prevents hypertensive remodeling and decreases myogenic reactivity in posterior cerebral arteries from Dahl salt-sensitive rats : a role in eclampsia ? Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 ; 292 : H1071–6. NA
6. Euser A.G., Cipolla M.J. Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats. Hypertension 2007 ; 49 : 334–40. NA
7. Riskin-Mashiah S., Belfort M.A., Saade G.R., Herd J.A. Cerebrovascular Reactivity in normal Pregnancy and preeclampsia. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 827–32. NA
8. Riskin-Mashiah S., Belfort M.A., Saade G.R., Herd J.A. Transcranial doppler measurement of cerebral velocity indices as a predictor of eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 1667–72. NA
9. Zatik J., Aranyosi J., Molnar C., Pall D., Borsos A., Fulesdi B. Effect of hyperventilation on cerebral blood flow velocity in preeclampic pregnancies : is there evidence for an altered cerebral vasoreactivity ? J Neuroimaging 2001 ; 11 : 179–83. NA
10. Belfort M.A., Saade G.R., Grunewald C., Dildy G.A., Abedejos P., Herd J.A., et al. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 814–21. NA
11. Belfort M.A., Tooke-Miller C., Allen J.C., Saade G.R., Dildy G.A., Grunewald C., et al. Changes in flow velocity, resistance indices, and cerebral perfusion pressure in the maternal middle cerebral artery distribution during normal pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80 : 104–12. NA
12. Ohno Y., Iwaanaga K., Itakura A., Mizutani S. Increased intracranial blood flow volume in preeclamptic woman with postpartum photophobia. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 1082–4. NA
13. Aaslid R., Lundar R., Lindegaard K.-F., Nornes H. Estimation of cerebralperfusion pressure from arterial blood pressure and transcranial Dopplerrecordings. In : Miller J.D., Teasdale G.M., Rowan J.O., Galbraith S.L., Mendelow A.D., eds. Intracranial Pressure VI. Berlin : Springer-Verlag ; 1986. p. 226–9. NA
14. Cipolla M.J.Cerebrovascular function in pregnancy and eclampsia. Hypertension 2007 ; 50 : 14–24. NA
15. Lee K., Sohn Y., Kim S., Sunwoo N. Basilar artery vasospasm in postpartum cerebral angiopathy. Neurology 20002 ; 54 : 2003–5. NA
16. Casey S.O., Sampaio R.C., Michel E., Truwit C.L. Posterior reversible encephalopathy syndrome : utility of fluid-attenuated inversion recovery MR imaging in the detection of cortical and subcortical lesions. Am J Neuroradiol 2000 ; 21 : 1199–206. NA
17. Schwartz R.B., Feske S.K., Polak J.F., DeGirolami U., Iaia A., Beckner K.M., et al. Preeclampsia-eclampsia : clinical and neuroradiographic correlates and insights into the pathogenesis of hypertensive encephalopathy. Radiology 2000 ; 217 : 371–6. NA
18. Koch S., Rabinstein A., Flacone S., Forteza A. Diffusion-weighed imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. Am J Neuroradiol 2001 ; 22 : 1068–70. NA
19. Biswas A., Modak R., Baksi S., Biswas S. Epidemiological study of eclampsia in a referral teaching hospital. J Indian Med Assoc 2005 ; 03 : 323–4, 326.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

20. Noraihan M.N., Sharda P., Jammal A.B. Report of 50 cases of eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 2005 ; 31 : 302–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

21. Sobande A.A., Eskandar M., Bahar A., Abusham A. Severe pre-eclampsia and eclampsia in Abha, the south west region of Saudi Arabia. J Obstet Gynaecol 2007 ; 27 : 150–4.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

22. Abate M., Lakew Z. Eclampsia a 5 years retrospective review of 216 cases managed in two teaching hospitals in Addis Ababa. Ethiop Med J 2006 ; 44 : 27–31. NA
23. Sabiri B., Moussalit A., Salmi S., El Youssoufi S., Miguil M. Post-partum eclampsia : epidemiology and prognosis. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007 ; 36 : 276–80. NA

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

24. Mattar F., Sibai B.M. Eclampsia. VIII. Risk factors for maternal morbidity. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 307–12.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

25. Veltkamp R., Kupsch A., Polaseck J., Yousry T.A., Pfister H.W. Late onset postpartum eclampsia without pre-eclamptic prodromi : clinical and neuroradiological presentation in two patient. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000 ; 69 : 824–7. NA
26. Dziewas R., Stogbauer F., Freund M., Ludemann P., Imai T., Holzapfel C., et al. Late onset postpartum eclampsia : a rare and difficult diagnosis J. Neurol 2002 ; 249 : 1287–91. NA

27. Hirshfeld-Cytron J., Lam C., Karumanchi S.A., Lindheimer M. Late postpartum eclampsia : examples and review. Obstet Gynecol Surv 2006 ; 61 : 471–80.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

28. Cantey J.B., Tecklenburg F.W., Titus M.O. Late postpartum eclampsia in adolescents. Pediatr Emerg Care 2007 ; 23 : 401–3. NA
29. Matsuo K., Kooshesh S., Dinc M., Sun C.C., Kimura T., Baschat A.A. Late postpartum eclampsia : report of two cases managed by uterine curettage and review of the literature. Am J Perinatol 2007 ; 24 : 257–66. NA
30. Graeber B., Vanderwal T., Stiller R.J., Werdmann M.J. Late postpartum eclampsia as an obstetric complication seen in the ED. Am J Emerg Med 2005 ; 23 : 168–70. NA
31. Rugarn O., Carling Moen S., Berg G. Eclampsia at a tertiary hospital 1973–99. Acta Obstet Gynecol Scand 2005 ; 84 : 496.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

32. Knight M. UKOSS. Eclampsia in the United Kingdom 2005. BJOG 2007 ; 114 : 1072–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 7

33. Miguil M., El Mabady E., Khatib G., El Youssoufi S., Salmi S. Facteurs pronostiques de l'éclampsie : à propos de 408 cas. Abstract SP008 Réanimation 2008, 17 : S65.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

34. Alexander J.M., McIntire D.D., Leveno K.J., Cunningham F.G. Selective magnesium sulfate prophylaxis for the prevention of eclampsia in women with gestational hypertension. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 826–32.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 8

35. Ekele B.A., Bello S.O., Adamu A.N. Clusters of eclampsia in a Nigerian teaching hospital. Int J Gynaecol Obstet 2007 ; 96 : 62–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

36. Andersgaard A.B., Herbst A., Johansen M., Ivarsson A., Ingemarsson I., Langhoff-Roos J., et al. Eclampsia in Scandinavia : incidence, substandard care, and potentially preventable cases. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 : 929–36.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

37. Philibert M. Épidémiologie de la mortalité maternelle en France de 1996 à 2002. Fréquence, facteurs et causes. BEH 2006 ; 50 : 392–5.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 7

38. Martin N., Brad D., Thigpen B.D., Moore R.C., Rose C.H., Cushman J., et al. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia : A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure Obst and Gynecol, 2005 ; 105 : 246–54.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 7

39. Cunningham F.G., Fernandez C.O., Hernandez C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 81 : 545–7.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

40. Witlin A., Saade G., Mattar F., Sibai B. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia : analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1322–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 3	Tot : 7

41. Bhagwanjee S., Paruk F., Moodley J., Muckart D.J. Intensive care unit morbidity and mortality from eclampsia : an evaluation of the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score and the Glasgow Coma Scale score. Crit Care Med 2000 ; 28 : 120–4.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

42. Katz V.L., Farmer R., Kuller J.A. Preeclampsia into eclampsia : toward a new paradigm. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1389–96.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

43. Simmonds M. Hemiparesis following post-partum haemorrhage and eclampsia. Int J Obstet Anesth 1999 ; 8 : 273–8. NA
44. Wernet A., Benayoun L., Yver C., Bruno O., Mantz J. Isolated severe neurologic disorders in post-partum : posterior reversible encephalopathy syndrome. Ann Fr Anesth Réanim 2007 ; 26 : 670–3. NA
45. Ozkan S.O., Korbeyli B., Bese T., Erel C.T. Acute cortical blindness complicating pre-eclampsia. Arch Gynecol Obstet 2001 ; 265 : 231–2. NA

46. Onderoglu L.S., Dursun P., Gultekin M., Celik N.Y. Posterior leukoencephalopathy syndrome as a cause of reversible blindness during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res 2007 ; 33 : 539–42.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

47. Do D.V., Rismondo V., Nguyen Q.D. Reversible cortical blindness in preeclampsia. Am J Ophthalmol 2002 ; 134 : 916–8. NA
48. Chakravarty A., Chakrabarti S.D. The neurology of eclampsia : some observations. Neurol India 2002 ; 50 : 128–35.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 1	Tot : 5

49. Dunn R., Lee W., Cotton D.B. Evaluation by computarized axial tomography of eclamptic women with seizures refractory to magnesium sulfate therapy. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 267–8. NA
50. Friese S., Fetter M., Kuker W. Extensive brainstem edema in eclampsia : diffusion-weighted MRI may indicate a favorable prognosis. J Neurol 2000 ; 247 : 465–6. NA
51. Ay H., Buonanno F.S., Schaefer P.W., Le D.A., Wang B., Gonzalez R.G., et al. Posterior leukoencephalopathy without severe hypertension : utility of diffusion-weighted MRI. Neurology 1998 ; 51 : 1369–76. NA
52. Schaefer P.W., Buonanno F.S., Gonzalez R.G., Schwamm L.H. Diffusion-weighted imaging discriminates between cytotoxic and vasogenic edema in a patient with eclampsia. Stroke 1997 ; 28 : 1082–5. NA
53. Pande A.R., Ando K., Ishikura R., Nagami Y., Takada Y., Wada A., et al. Clinicoradiological factors influencing the reversibility of posterior reversible encephalopathy syndrome : a multicenter study. Radiat Med 2006 ; 24 : 659–68.

Cr : 2	Di : 1	BB/R :	Ni : 3	Tot : 6

54. Ducreux D., Oppenheim C., Vandamme X., Dormont D., Samson Y., Rancurel G., et al. Diffusion-weighted imaging patterns of brain damage associated with cerebral venous thrombosis. Am J Neuroradiol 2001 ; 22 : 261–8. NA
55. Sibai B.M. Diagnosis, prevention and management of eclampsia. Am Coll Obstetr Gynecol 2005 ; 105 : 402–10.

Cr : 2	Di : 2	BB/R :	Ni : 2	Tot : 6

56. Koch S., Rabinstein A., Flacone S., Forteza A. Diffusion weighted imaging shows cytotoxic and vasogenic edema in eclampsia. Am J Neuroradiol 2001 ; 22 : 1068–70. NA
57. Antunes N.L., Small T., George D., Boulard F., Lis E. Posterior leukoencephalopathy syndrome may not be reversible. Pediat Neurol 1999 ; 20 : 241–3. NA
58. Covarrubias D.J., Luetmer P.H., Campeau N.G. Posterior reversible encephalopathy syndrome : prognostic utility of quantitative diffusion-weighted MR images. AJNR 2002 ; 23 : 1038–48. NA
59. The Magpie Trial Collaborative Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate ? The Magpie Trial : a randomised placebo controlled trial. Lancet 2002 ; 359 : 1877–90.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 6	Tot : 12

60. Duley L. Evidence and practice : the magnesium sulphate story. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2005 ; 19 : 57–74.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 6	Tot : 7

61. Domisse J. Phenytoin and magnesium sulfate in the management of eclampsia. Br J Obst Gynaecol 1990 ; 97 : 104–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 7

62. Crowther C. Magnesium sulphate versus diazepam in the management of eclampsia : a randomized trial. Br J Obst Gynaecol 1990 ; 97 : 110–7.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 8

63. Sayed E.H., Sayed G.H., Abdel D.M. A comparative trial of magnesium sulfate and diazepam in the management of eclampsia Proceedings of the 10th annual conference of Assiut Faculty of Medicine. 1993.
64. Friedman S., Lim K., Baker C., Repke J. Phenytoin versus magnesium sulfate in preeclampsia : a pilot study. J Perinatol 1993 ; 10 : 233–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

65. Bhalla A., Dhall G., Dhall K. A safer and more effective treatment regimen for eclampsia. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1994 ; 34 : 144–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

66. Eclampsia Trial Collaborative Group. Which anticonvulsivant for women with eclampsia ? Evidence from the collaborative eclampsia trial. Lancet 1995 ; 345 : 1455–63.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 7

67. Friedman S., Schiff E., Kao L., Sibai B. Phenytoin versus magnesium sulfate in eclampsia : preliminary results from a randomized trial. Am J Obstet Gynaecol 1995 ; 172 : 384.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : –1	Tot : 4

68. Naidu S., Payne A., Moddley J. Randomized study assessing the effect of phenytoin and magnesium sulphate on maternal cerebral circulation. Br J Obst Gynaecol 1996 ; 103 : 111–6.

Cr : 2	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 6

69. Duley L., Mahomed K. Magnesium sulphate in eclampsia. Lancet 1998 ; 351 : 1061–2.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 8

70. Sawhney H., Sawhney I., Mandal R. efficacy of magnesium sulphate in the management of eclampsia. J Obstet Gynaecol Res 1999 ; 25 : 333–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 6

71. Begum R., Begum A., Johanson R., Ali M.N., Akhter S. A low dose (« Dhaka ») magnesium sulphate regime for eclampsia. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 ; 80 : 998–1002.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 7

72. Begum M.R., Begum A., Quadir E. Loading dose versus standard regime of magnesium sulfate in the management of eclampsia : a randomized trial. J Obstet Gynaecol Res 2002 ; 28 : 154–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 7

73. Isler cm, Barrilleaux P.S., Rinehart B.K., Magann E.F., Martin J.N. Postpartum seizure prophylaxis : using maternal clinical parameters to guide therapy. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 66–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

74. Fontenot M.T., Lewis D.F., Frederick J.B., Wang Y., Defranco E.A., Groome L.I. A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia : use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1788–93.

Cr : 2	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

75. Begum M.R., Akhter S., Begum A., Khatun M., Quadir E., Choudhury S.B. Conservative management of eclampsia and severe preeclampsia – A Bangladesh experience. Medscape Womens Health 2002 ; 7 : 1–4.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

76. Poggi S.H., Ghidini A. Short delay of delivery to allow corticosteroid administration in a case of preterm antepartum eclampsia. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 1075–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

Chapitre 13

Rein et prééclampsie

B. Moulin[1], A. Hertig[2], E. Rondeau[2]

[1] Service de néphrologie, hôpitaux universitaires de Strasbourg, hôpital Civil, 67091 Strasbourg cedex, France
[2] Service de néphrologie, hôpital Tenon, 75020 Paris, France

Mots-clés : Hypertension ; Grossesse ; Prééclampsie ; Insuffisance rénale aiguë

Keywords: Hypertension; Pregnancy; Preeclampsia; Acute renal failure

Résumé

Durant la grossesse normale, le débit sanguin rénal et le débit de filtration glomérulaire augmentent progressivement pour atteindre un pic d'environ 50 % des valeurs normales à la fin du 1er trimestre de grossesse. Cette augmentation de la filtration glomérulaire est secondaire à une expansion du volume extracellulaire liée à un bilan sodé positif d'environ 500 à 900 mmol de sodium associé à une rétention hydrique de 6–8 l d'eau. La pression artérielle diminue au cours de la grossesse normale du fait d'une diminution des résistances périphériques. Cette baisse de la pression artérielle est limitée par l'activation du système rénine-angiotensine. La pression artérielle remonte progressivement au cours du 3e trimestre.
L'hypertension artérielle, la présence d'une protéinurie > 0,3 g/j et éventuellement celle d'œdèmes constituent les signes habituels du diagnostic de PE. Toutefois, isolément, chacun de ces signes peut être révélateur d'une PE et doit faire rechercher un possible retentissement fœtal.
Le diagnostic différentiel de PE peut se poser avec une hypertension artérielle essentielle, une hypertension artérielle secondaire et une néphropathie préexistante. Dans ce dernier cas, la notion d'un syndrome urinaire en début de grossesse, voire d'une insuffisance rénale préexistante sont des éléments diagnostiques importants. Les causes d'insuffisance rénale aiguë au cours de la grossesse sont multiples. L'insuffisance rénale aiguë associée à la PE peut survenir en cas de PE sévère (5 à 10 % des cas). Il s'agit toujours d'une circonstance grave aggravant le pronostic maternel (mortalité 10 %). L'aspect histologique correspond à une nécrose tubulaire aiguë associée à des lésions d'endothéliose glomérulaire. Cette insuffisance rénale aiguë se complique fréquemment d'œdème pulmonaire. Passé le stade aigu, la récupération de la fonction rénale est habituellement totale. L'insuffisance rénale aiguë au cours de la grossesse peut éventuellement être secondaire à une néphropathie préexistante brutalement aggravée par la PE. Le risque de mise en dialyse définitive est alors élevé chez ces patientes.
Le syndrome hémolytique et urémique du post-partum est une circonstance rare mais particulièrement grave survenant au décours de l'accouchement et qui nécessite un diagnostic précoce (hémolyse intravasculaire, hypertension artérielle, insuffisance rénale aiguë) requérant la mise en œuvre rapide d'un traitement symptomatique et éventuellement spécifique (échanges plasmatiques).

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Abstract

Kidney and preeclampsia

During normal pregnancy, renal blood flow and GFR increase gradually until they reach a peak of about 150% of their normal values by the end of the 1st trimester.
This increase in GFR is secondary to the extra-cellular compartment expansion caused by a positive sodium balance of about 500 to 900 mmol which is in turn associated with a water retention amounting 6 to 8 liters. Blood pressure decreases during a normal pregnancy because of the decrease in peripheral vascular resistance. This drop in blood pressure is limited by the renin-angiotensin system. Blood pressure gradually recovers during the 3rd trimester.
Systemic hypertension, proteinuria >0.3 g/day and edema are the usual signs leading to the diagnosis of PE. However, any of the above listed signs found in isolation can be a tell tale sign of PE and must therefore prompt for the identification of a possible fetal effect
The differential diagnosis of PE includes essential hypertension and hypertension secondary to a pre-existing renal failure. In the latter, signs of renal impairment early in the pregnancy, or (and) renal failure prior to the pregnancy are of important diagnostic clues.
Causes of acute renal failure during pregnancy are numerous. PE associated acute renal failure presents in 5–10% of severe forms of PE. This is always a bad prognostic sign with a predicted mortality of 10%. Histological features are those of acute tubular necrosis with "endotheliosis" an inflammation of the glomerular endothelium. This renal impairment is frequently complicated by pulmonary edema. Passed the acute phase, the recovery of the renal function is usually complete.
An acute renal failure during pregnancy can also be secondary to a pre-existing renal impairment suddenly aggravated by PE. In this setting, the probability of these patients requiring long term dialysis is high.
Post-partum Haemolytic-Uremic Syndrome (HUS), although rare, is a serious condition which, following delivery, will require an early diagnosis (haemolysis, hypertension, acute renal failure) and urgently require symptomatic, perhaps specific, treatment (Plasma exchange transfusion).

Introduction

Le rein est le principal organe impliqué dans la régulation du milieu intérieur et plus particulièrement de l'homéostasie du sodium. À ce titre, il intervient précisément dans la régulation de la pression artérielle. Au cours de la grossesse normale, un certain nombre d'adaptations physiologiques rénales sont mises en place et leur disparition brutale ou progressive participe aux processus physiopathologiques observés dans la prééclampsie (PE). Des lésions rénales spécifiques, principalement glomérulaires, sont décrites chez les femmes prééclamptiques et au cours de l'insuffisance rénale aiguë (IRA) du post-partum. Par ailleurs, une maladie rénale et/ou une hypertension chronique préexistantes peuvent également avoir des effets néfastes sur le déroulement de la grossesse et la croissance fœtale, et être responsables d'un tableau clinique évocateur de PE.
Afin de mieux cerner les problèmes diagnostiques posés par la survenue d'anomalies rénales chez la femme enceinte, nous évoquerons plusieurs aspects néphrologiques de la prise en charge des femmes enceintes : les modifications de la fonction rénale au cours de la grossesse normale, les atteintes rénales liées à l'hypertension gravidique, les IRA observées dans le contexte obstétrical, et plus particulièrement au 3e trimestre, et le problème de la grossesse en cas de maladie rénale préexistante.

Modifications anatomiques et physiologiques rénales observées au cours de la grossesse normale

Modifications anatomiques

La taille des reins chez la femme enceinte augmente d'environ 1 à 2 cm et leur poids peut se majorer jusqu'à 70 %. Une dilatation pyélocalicielle avec un aspect d'hydronéphrose prédominant à droite au 3e trimestre est habituellement observée au cours de la grossesse. Dans un contexte de bactériurie asymptomatique fréquente, cette situation de stase urinaire expose la femme enceinte à la survenue d'une pyélonéphrite aiguë dont l'évolution peut être grave tant pour le fœtus que pour la mère.

Physiologie rénale de la grossesse

La grossesse induit des modifications importantes de la fonction rénale dont la connaissance précise est nécessaire pour apprécier au mieux le caractère normal ou anormal des paramètres rénaux chez une femme enceinte [1].

Hémodynamique rénale

L'expansion du volume extracellulaire secondaire au bilan sodé positif observé tout au long de la grossesse et l'augmentation du débit cardiaque qui s'ensuit sont responsables d'une augmentation progressive du débit sanguin rénal et du débit de filtration glomérulaire (DFG). Ces deux paramètres atteignent un pic d'environ 50 % au-dessus des valeurs normales à la fin du 1er trimestre de grossesse. Cette hyperfiltration glomérulaire a pour conséquence la diminution de la concentration de la créatinine plasmatique au-dessous de 50 µmol/l. Ainsi, une créatininémie à 90 µmol/l chez une femme enceinte au cours du 2e trimestre témoigne d'une altération importante de la fonction rénale. Le retour à la normale du débit de filtration glomérulaire est observé dans les trois mois suivant l'accouchement. Le débit plasmatique rénal (DPR) augmente également d'environ 60 %, soit légèrement plus que la filtration glomérulaire, expliquant une baisse initiale de la fraction filtrée, traduisant une baisse des résistances intrarénales. En fin de grossesse, le DPR chute plus vite que le DFG et la fraction filtrée redevient supérieure à ce qui est observé chez la femme non enceinte. L'hypertension glomérulaire associée à une vasodilatation préglomérulaire est considérée comme l'un des processus importants de la progression des maladies rénales chroniques. Au cours de la grossesse, malgré une hyperfiltration importante, la pression intraglomérulaire ne s'élève pas, expliquant l'absence d'effet délétère des grossesses en l'absence de néphropathie préexistante.
En cas de PE, le DFG et le DPR diminuent, bien que restant supérieurs au début aux valeurs de la femme non enceinte. Une diminution du coefficient d'ultrafiltration (Kf) d'environ 50 % associée à la baisse du DPR explique cette hypofiltration relative. L'endothélium est une cible importante dès le stade précoce de la PE et des modifications de l'endothélium glomérulaire (endothéliose glomérulaire) aboutissent à une perte des fonctions de sélectivité du filtre glomérulaire sur la taille et la charge des protéines.

Fonctions tubulaires

Sodium et eau

Au cours de la grossesse, il existe une rétention à la fois de sodium et d'eau. Les capacités de concentration et de dilution du rein ne sont pas modifiées. En fin de grossesse,

le bilan sodé est positif d'environ 500–900 mmol de sodium et associé à une rétention hydrique de 6–8 l d'eau. La prise de poids totale, incluant le fœtus, est d'environ 12–14 kg. Le volume plasmatique augmente d'environ 50 %. Un léger syndrome œdémateux est considéré comme normal. Les facteurs qui influencent le comportement du sodium au cours de la grossesse sont principalement l'élévation des hormones antinatriurétiques : aldostérone, désoxycorticostérone, estrogènes, cortisol, prolactine. Leurs effets sont partiellement contrebalancés par la stimulation des systèmes natriurétiques : facteur natriurétique atrial, progestérone, augmentation du débit de filtration glomérulaire.
L'osmolalité plasmatique diminue d'environ 10 mOsmol/kg d'H_2O au cours de la grossesse. Néanmoins, la courbe de réponse de l'hormone antidiurétique (ADH) aux variations de l'osmolalité est elle-même décalée vers la gauche, permettant une adaptation de la sécrétion d'ADH aux variations de l'osmolalité chez la femme enceinte.

Acide urique

La diminution de l'uricémie est due à l'augmentation de la filtration glomérulaire et à la diminution de la réabsorption tubulaire proximale de l'acide urique secondaire à l'expansion du volume extracellulaire. L'uricémie est également le reflet des résistances intrarénales et à ce titre est surveillée au cours de la grossesse, notamment en cas d'HTA.

Glucose

L'excrétion du glucose est augmentée au cours de la grossesse et se traduit par une glycosurie normoglycémique liée à un dépassement des capacités de réabsorption tubulaire pour le glucose (Tm) secondaire à l'augmentation importante de la charge filtrée de glucose.

Équilibre acidobasique

Au cours de la grossesse, le pH sanguin artériel est légèrement alcalin et les urines sont alcalines. Cette alcalose modérée est secondaire à une hyperventilation permanente responsable d'une baisse de la $PaCO_2$ et est associée à une baisse adaptative de la bicarbonatémie. Le taux de réabsorption des bicarbonates est réduit du fait de l'expansion du volume extracellulaire.

Potassium

La balance entre les facteurs kaliurétiques (alcalose, aldostéronémie élevée, etc.) et antikaliurétiques (progestérone) penche en faveur d'une diminution de l'excrétion de potassium au cours de la grossesse, contribuant à un bilan potassique légèrement positif. Néanmoins, le stock potassique est largement distribué entre les tissus maternels et fœtaux et une hypokaliémie modérée est habituellement observée.

Calcium

L'excrétion du calcium est multipliée par un facteur 2 à 3 au cours de la grossesse du fait de l'augmentation de la charge filtrée. Cette hypercalciurie n'est pas associée à une fréquence accrue de lithiase en raison de l'augmentation parallèle de l'excrétion d'inhibiteurs de la lithogenèse comme le magnésium ou le citrate.

Protéines

L'augmentation importante du DFG est associée à une élévation de la fraction d'excrétion de l'albumine au cours de la grossesse normale. Une protéinurie de 200–300 mg/j est considérée comme physiologique. Une aminoacidurie est également observée.

Effets de la grossesse sur la pression artérielle

La pression artérielle diminue au cours d'une grossesse normale. Cette baisse de la pression artérielle est liée à une vasodilatation périphérique et est limitée par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone secondairement activé. La réponse vasculaire à l'angiotensine II est toutefois diminuée, expliquant l'absence de correction de la baisse tensionnelle. La baisse des résistances périphériques et la rétention hydrosodée sont responsables d'une augmentation du débit cardiaque qui est répartie au niveau de la peau, de l'utérus, des reins, du tractus digestif, etc. Ces modifications hémodynamiques interviennent de façon prédominante au cours du 1er trimestre. Les mécanismes de la vasodilatation périphérique restent imparfaitement compris. Ils sont attribués à l'effet concomitant de diverses hormones (estrogènes, progestérone), de prostaglandines vasodilatatrices (PGI_2) synthétisées par l'utérus gravide et d'oxyde nitrique qui s'opposent à l'action pressive de l'angiotensine II. La production de catécholamines et la réponse vasculaire à ces dernières sont quant à elles conservées.
La pression artérielle moyenne diminue précocement au cours de la grossesse et la pression artérielle diastolique s'abaisse d'environ 10 mmHg entre 13 et 20 SA. Cette baisse de la pression artérielle est constante au cours des six premiers mois. À proximité du terme, la pression artérielle remonte pour atteindre des valeurs identiques à celle d'avant la grossesse. La baisse physiologique de la pression artérielle au cours de la grossesse normale rend indispensable de redéfinir les limites de la pression artérielle systolique et diastolique pour chaque stade de la grossesse. Toutefois, classer hypertendue toute femme enceinte ayant une pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg rejoint en fait la définition actuelle de l'HTA essentielle.

Aspects rénaux de l'hypertension artérielle de la grossesse

Prééclampsie

Aspects rénaux de la physiopathologie de la prééclampsie

Elle reste mal connue. Les facteurs de risque et les mécanismes physiopathologiques initiaux siégeant au niveau du placenta ont été détaillés dans le chapitre 3. Nous évoquerons donc ici le rôle du rein qui intervient dans le schéma physiopathologique de la PE comme un organe central, à la fois responsable d'un certain nombre de facteurs participant à la gravité de la maladie (rétention sodée, hypertension) et siège de lésions notamment glomérulaires se traduisant par la survenue d'une protéinurie.
En 2003, il fut découvert que le placenta des femmes ayant accouché dans un contexte de PE fabriquait en quantité excessive, et libérait ensuite dans la circulation maternelle, la forme soluble d'un récepteur du *vascular endothelial growth factor* (VEGF) [2]. Ce récepteur soluble, appelé sFlt-1, est dépourvu d'effet biologique mais il reste capable de lier (et en quelque sorte de voler) le VEGF maternel circulant et d'autres de ses ligands comme le *placenta growth factor* (PlGF) [3]. Ceci a pour conséquence que les femmes développant une PE sont en état de carence relative en facteurs de croissance endothéliaux. Or, le VEGF participe à la régulation de la pression artérielle et au maintien de l'intégrité de la membrane basale glomérulaire. Ainsi, un déficit en VEGF même partiel induit une HTA, et une protéinurie glomérulaire provoquée par une perte de fenestration des podocytes et par une turgescence des cellules endothéliales glomérulaires [4,5].
Aussi robuste que soit cette découverte, elle ne rend pas compte d'une forme particulière de PE sévère, le HELLP syndrome. En 2006, il fut rapporté qu'un autre facteur soluble, l'endogline (récepteur du *transforming growth factor β* [TGFβ], exprimé par

l'endothélium), était particulièrement élevé dans le sang des mères ayant développé un HELLP syndrome. Récemment, des travaux expérimentaux ont établi que les deux récepteurs solubles, sFlt-1 et l'endogline, peuvent agir de concert et provoquer *ensemble* cette forme sévère de PE [6].

Conséquences sur la fonction rénale : au cours de la PE, la pression artérielle est élevée alors que le volume sanguin total n'est pas ou peu augmenté et que l'activité rénine plasmatique est diminuée ainsi que l'angiotensine II circulante. Il existe une diminution relative du flux plasmatique rénal et de la filtration glomérulaire responsable d'une augmentation de la créatinine et de l'urée plasmatiques ainsi que de l'uricémie, corrélée à l'augmentation des résistances vasculaires rénales et/ou à la volémie.

Aspects rénaux du diagnostic de la prééclampsie

Il faut ajouter aux anomalies cliniques des modifications biologiques liées à l'atteinte rénale, l'hyperuricémie et l'élévation de la créatinine et de l'urée plasmatiques.

La protéinurie témoigne de lésions glomérulaires. Elle est habituellement modérée, de l'ordre de 1–2 g/24 h, mais peut être plus abondante (> 5 g/j), entraînant un syndrome néphrotique qui est un indicateur de mauvais pronostic [7]. Une corrélation entre l'importance de la protéinurie et une augmentation de la mortalité périnatale ou des retards de croissance intra-utérins a été démontrée depuis longtemps [8]. Le seuil de protéinurie anormale au cours de la grossesse a été fixé à 0,3 g/j et la recherche de protéinurie par la méthode des bandelettes doit être systématique au cours de la surveillance d'une grossesse[1]. Un dosage quantitatif en cas de positivité ≥ 1+ par la méthode des bandelettes doit être effectué[2]. Alors que la protéinurie associée à l'hypertension indique habituellement une forme de PE de mauvais pronostic, son absence n'exclut pas non plus la possibilité d'une forme sévère. À l'opposé, une protéinurie importante en l'absence d'hypertension peut également être la seule manifestation d'une PE.

Les œdèmes : le syndrome œdémateux est retrouvé chez la majorité des femmes débutant une PE. Il s'installe rapidement et est associé à une prise de poids importante. Une oligurie est habituelle. L'œdème de la face et des mains est évocateur. Cependant, comme pour la protéinurie, une PE sévère voire une éclampsie peuvent être observées en l'absence de syndrome œdémateux [9]. La mortalité périnatale serait toutefois plus importante en cas de PE associée à un syndrome œdémateux important [10], suggérant un caractère de gravité probablement lié à l'existence d'un syndrome néphrotique associé et donc à la sévérité de la protéinurie.

L'hyperuricémie est définie classiquement au-dessus d'un seuil de 350 µmol/l. Elle permet théoriquement de distinguer les femmes ayant une hypertension induite par la grossesse de celles atteintes d'une hypertension chronique [11]. L'hyperuricémie serait en revanche moins performante comme marqueur pronostique péjoratif des complications fœtales (hypotrophie, prématurité, mort fœtale in utero, etc.) et maternelles de la PE comme le montre une revue systématique récente [12]. En revanche, l'existence d'une hyperuricémie isolée sans HTA au cours d'une grossesse normale ne semble pas être prédictive d'une PE mais est associée à un petit poids de naissance [13].

---

1 Correspondance entre le taux de protéinurie estimé par la méthode des bandelettes et la mesure quantitative de la protéinurie (NB : il s'agit ici de concentration en g/l et non de débit journalier qui requiert une collection des urines de 24 h et qui constitue la référence).
Traces = < 0,3 g/l ; + = 0,3–1 g/l ; ++ = 1–3 g/l ; +++ = > 3 g/l

2 Un certain nombre de conditions peuvent fausser l'interprétation de la détection de la protéinurie par la méthode des bandelettes, notamment la présence dans les urines de chlorhexidine, ou des urines alcalines ou très concentrées.

L'insuffisance rénale au cours de la PE est définie par des concentrations de créatinine dépassant 90 µmol/l et d'urée supérieures à 7 mmol/l.

La biopsie rénale n'est habituellement pas pratiquée. Les lésions caractéristiques de la néphropathie gravidique associent une augmentation de volume des glomérules, un flocculus dilaté, des parois franchement épaissies par de nombreux doubles contours et une prolifération mésangiale modérée. Les lumières capillaires sont réduites par la turgescence des cellules endothéliales glomérulaires (endothéliose) et la présence de dépôts sous-endothéliaux de fibrine et souvent d'IgM.

La recherche systématique de stigmates de CIVD est impérative en cas d'atteinte rénale : baisse du taux de plaquettes, du fibrinogène, des facteurs V et VIII ; dosage des D-dimères de fibrine témoignant du clivage du fibrinogène par la thrombine, détection de produits de dégradation de la fibrine dans le sang et dans les urines témoignant d'une fibrinolyse réactionnelle.

Diagnostic différentiel de la prééclampsie

Au-delà de la présentation classique de la PE, un certain nombre de situations pathologiques préexistantes à la grossesse peuvent prendre le masque d'une PE et poser des problèmes diagnostiques ou thérapeutiques difficiles.

Hypertension artérielle essentielle

L'HTA essentielle constitue un facteur de risque important pour la survenue d'une PE surajoutée (RR = 10) [14].

En l'absence d'antécédent connu d'HTA, la distinction entre la PE et l'hypertension essentielle peut être difficile. En effet, la pression artérielle diminuant au cours des deux premiers trimestres, une femme enceinte ayant une hypertension préexistante peut être normotendue lorsqu'elle est vue pour la première fois au 2e trimestre de la grossesse. Différents critères cliniques peuvent aider à rétablir le diagnostic (tableau 1) :

- la chronologie : une hypertension survenant avant la 20e semaine évoque plutôt une hypertension préexistante ;

Tableau 1.
Principales caractéristiques cliniques et biologiques permettant de différencier les hypertensions de la grossesse.

Symptômes cliniques et biologiques	HTA essentielle		Néphropathie		PE	
Chronologie	**Début G**	**Fin G**	**Début G**	**Fin G**	**Début G**	**Fin G**
Hypertension	±	+	±	+	–	+
Protéinurie	–	–	+	+	–	+
Hématurie microscopique	–	–	±	±	–	–
Créatininémie augmentée (> 80 µmol/l)	–	–	±	±	–	±
Uricémie > 350 µmol/l	–	–	–	–	–	+
Anomalies de la coagulation	–	–	–	–	–	±

- l'âge de la patiente : la PE est habituellement plus fréquente chez les primigestes très jeunes (< 20 ans) ou plus âgées (> 35 ans). L'hypertension essentielle sous-jacente est plus fréquente chez des femmes plus âgées ;
- la protéinurie est présente et augmente avec le temps au cours de la PE alors qu'elle est tout à fait inhabituelle au cours d'une hypertension essentielle ;
- uricémie : la PE est classiquement associée à une hyperuricémie. Au cours de l'hypertension essentielle révélée au cours de la grossesse, l'uricémie reste dans les zones de normalité ;
- évolution : l'hypertension tend à se corriger dans les 2 à 6 semaines suivant l'accouchement après une PE alors que les valeurs de pression artérielle restent élevées en cas d'hypertension essentielle.

En cas d'hypertension préexistante, un traitement antihypertenseur est généralement maintenu au cours de la grossesse chez les femmes préalablement traitées.
Quel que soit le régime antihypertenseur utilisé, la baisse de la pression artérielle au cours du 2e trimestre permet souvent une réduction de la posologie. L'arrêt complet du traitement est parfois possible, surtout chez les patientes ayant une hypertension préexistante de degré modéré. Plus de 85 % de ces femmes hypertendues ont une grossesse non compliquée. L'indication d'un traitement antihypertenseur chez des patientes n'ayant pas de traitement antérieur est plus délicate. Il ne semble pas y avoir de risque très significatif pour la mère ou pour le fœtus si l'HTA est modérée avec une pression artérielle diastolique inférieure à 100 mmHg au cours de la grossesse (voir chapitre 9).

Hypertension artérielle secondaire

Elle peut être révélée par la grossesse sur un mode souvent atypique. L'hyperaldostéronisme primaire est difficile à détecter, la progestérone s'opposant aux effets kaliurétiques de l'aldostérone. Le phéochromocytome est une situation rare mais gravissime avec une mortalité fœtale et maternelle de 25 % environ. Le diagnostic doit être assuré précocement et le traitement approprié par labétalol permet de réduire le risque maternel. Enfin, la sténose d'une artère rénale secondaire à une fibrodysplasie doit être systématiquement évoquée, notamment en cas de persistance de l'HTA après la grossesse chez une femme jeune n'ayant pas de syndrome urinaire.

Hypertension gravidique compliquant une maladie rénale préexistante

Une maladie rénale préexistante prédispose au développement d'un syndrome prééclamptique surajouté (RR = 20) et surtout de survenue précoce (2e trimestre) [15]

Tableau 2.
Influences réciproques entre grossesse et néphropathie.

Influence de la grossesse sur la maladie rénale	Influence de la maladie rénale sur la grossesse
Modifications hémodynamiques → hyperfiltration Augmentation de la protéinurie Maladie rénale induite par la grossesse (PE) Aggravation de l'atteinte rénale d'une maladie systémique (lupus) Aggravation de l'insuffisance rénale	Risque augmenté de PE Prématurité, RCIU

RCIU : retard de croissance intra-utérin.

(tableau 2). Si une présentation associant une HTA, un HELLP syndrome et une souffrance fœtale plaide en faveur du diagnostic de PE primitive, la distinction entre les deux situations peut être rendue d'autant plus difficile que la patiente n'a pas été examinée avant ou au début de la grossesse. Des modifications mineures de la fonction rénale peuvent être responsables d'une hypertension gravidique. Ainsi, l'incidence de la PE et des complications périnatales est augmentée chez les femmes ayant des antécédents de reflux vésico-urétéral dans l'enfance, même en l'absence d'insuffisance rénale. Un syndrome urinaire (protéinurie ± hématurie) peut orienter vers une néphropathie, notamment s'il est identifié en début de grossesse. La protéinurie est alors supérieure à 300 mg/j. La présence d'une hématurie et de cylindres hématiques est suggestive de glomérulopathie proliférative. On s'attachera à rechercher des signes extrarénaux et immunologiques pouvant orienter vers une maladie de système, notamment une maladie lupique dont la tendance à l'exacerbation au cours de la grossesse pose de difficiles problèmes thérapeutiques. Compte tenu des conséquences thérapeutiques, une biopsie rénale peut être nécessaire dans le post-partum, notamment devant une IRA ou un syndrome néphrotique dont l'étiologie reste inconnue. Cette procédure nécessite un parfait contrôle de la pression artérielle et l'absence de troubles de la coagulation. La glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA et les glomérulonéphrites lupiques représentent les types de néphropathie glomérulaire les plus fréquemment révélés par une PE [9].

Chez les parturientes ayant une maladie rénale préexistante, le risque de prématurité, de retard de croissance, voire de décès in utero, est d'autant plus élevé que l'insuffisance rénale est sévère (créatininémie > 200 µmol/l) et l'hypertension mal contrôlée (>175/100 mmHg). Le risque maternel dépend du type de néphropathie et de la symptomatologie rénale (insuffisance rénale, syndrome néphrotique, etc.). Les femmes normotendues ayant une protéinurie modérée (< 1 g/j) et une fonction rénale normale ont un bon pronostic [16–18]. En revanche, le risque de détérioration de la fonction rénale ou le risque vital maternel est élevé en cas de protéinurie importante, d'HTA sévère ou d'insuffisance rénale initiale (créatininémie > 200 µmol/l) [19] (tableau 2).

Les risques rénaux et fœtaux de la grossesse en cas de néphropathie préexistante sont diversement appréciés dans la littérature en fonction du terrain et de la nature de la néphropathie. Un consensus semble établi sur un risque d'aggravation significative de l'insuffisance rénale ou de problèmes fœtaux (prématurité, hypotrophie, mort fœtale in utero) chez les femmes ayant un débit de filtration glomérulaire estimé < 30 ml/min voire 50 ml/min, et/ou une protéinurie > 3 g/24 h, voire 1 g/24 h pour certains. Toute décision d'entreprendre ou de poursuivre une grossesse doit être prise après une consultation néphrologique et une information détaillée des risques maternels et fœtaux.

Évolution des signes rénaux de la prééclampsie après l'accouchement

L'évolution à court terme est habituellement marquée par la disparition progressive de l'HTA en quelques jours à quelques semaines. La protéinurie peut être observée pendant encore plusieurs semaines et doit disparaître dans les six mois du post-partum. La fonction rénale revient à la normale et les œdèmes régressent très rapidement dans les jours suivant l'accouchement. Cette normalisation des paramètres rénaux confirme a posteriori le diagnostic de PE.

Lorsque la PE complique une néphropathie préexistante, elle se manifeste par le même tableau clinique et biologique et présente les mêmes risques évolutifs sur le plan fœtal. Chez la mère, on relève : des antécédents connus ou non d'hypertension et de néphropathie avant la grossesse, la persistance de l'hypertension après l'accouchement, la récidive habituelle lors de grossesses ultérieures.

Insuffisance rénale aiguë au cours de la grossesse

L'IRA au cours de la grossesse est devenue rare dans les pays industrialisés depuis la légalisation de l'avortement et l'amélioration de la prise en charge des grossesses à risque. Notamment, les IRA liées aux complications septiques des avortements ont pratiquement disparu et la fréquence des IRA d'origine obstétricale ne dépasse plus actuellement 1 % des cas d'IRA nécessitant une prise en charge en dialyse. La récupération complète de la fonction rénale est la règle, survenant dans 60 à 90 % des cas [20].
Les critères de définition de l'IRA ont été standardisés récemment, selon la classification RIFLE (R pour *risk*, I pour *injury*, F pour *failure*, selon l'intensité de l'augmentation de la créatinine sérique et de l'oligoanurie, L pour *loss of renal function* en cas de non-récupération, et E pour *end-stage renal disease* au-delà de trois mois après l'épisode aigu). Les données épidémiologiques utilisant ces critères au cours de la grossesse ne sont pas encore disponibles mais devraient préciser l'incidence et la sévérité de l'IRA au cours de la grossesse [21].
Les causes d'IRA, comme dans la population générale, peuvent être prérénales ou fonctionnelles, parenchymateuses ou organiques, ou enfin postrénales ou obstructives. Certaines formes d'IRA sont plus spécifiques de la grossesse. Si la PE dans sa forme légère à modérée ne conduit pas habituellement à une insuffisance rénale, les formes plus sévères peuvent être responsables d'IRA. Il convient de différencier sur le plan diagnostique ces IRA associées aux PE sévères des autres étiologies d'IRA observées au cours du 3e trimestre et dans la période du post-partum, et notamment la microangiopathie thrombotique (MaT) (tableau 3).

Insuffisance rénale aiguë associée à la prééclampsie

Une baisse du débit de filtration glomérulaire et du débit sanguin rénal associée à une diminution de l'excrétion sodée est caractéristique de la PE. La survenue d'une IRA reste relativement rare. L'IRA chez les femmes prééclamptiques apparaît le plus souvent dans un contexte de complication obstétricale (HRP, HELLP syndrome, troubles de l'hémostase, CIVD). Dans les séries les plus importantes de HELLP syndrome, l'IRA était observée dans 7,7 % des cas [22,23]. La survenue d'une IRA au cours d'une PE aggrave le pronostic maternel. Les anomalies histologiques rénales correspondent à une nécrose tubulaire aiguë associée aux lésions d'endothéliose glomérulaire suggestives de l'atteinte rénale de la PE.
Un œdème pulmonaire survient chez 50 % des femmes ayant une IRA associée à la PE, soulignant la prudence avec laquelle le remplissage vasculaire doit être effectué chez ces patientes. La récupération de la fonction rénale est habituellement totale. L'incidence de l'HTA ou des maladies rénales ne semble pas plus élevée à long terme après un épisode d'IRA de la PE.
Le pronostic est différent chez les femmes ayant une maladie rénale préalable et dont l'insuffisance rénale chronique est brutalement aggravée au cours d'une PE. Le risque de mise en dialyse définitive est élevé, impliquant près de 80 % des malades [17,24]. Dans cette situation, il est difficile de discerner l'IRA associée à la PE de l'accélération brutale des lésions de la maladie rénale sous-jacente.

Insuffisance rénale aiguë au cours de la stéatose hépatique aiguë de la grossesse

La survenue d'une IRA plus ou moins sévère est signalée dans 90 % des cas de stéatose hépatique aiguë. L'examen histologique rénal dans ces cas objective la présence de

Tableau 3.
Principales caractéristiques cliniques et biologiques permettant de différencier microangiopathie thrombotique et prééclampsie sévère.

	Délai d'apparition	**Critères cliniques**	**IRA**	**Signes neurologiques**	**Enzymes hépatiques**	**CIVD**	**Thrombo-pénie**	**AHM**	**LDH**
PE	3e trimestre	HTA et protéinurie	Peu fréquente	–	↑↑↑ (HELLP)	+	+	+	↑
MaT	Avant 24 SA et post-partum → 3 mois	HTA et signes urinaires concomitants de l'IRA	Fréquente et grave (SHU)	+++ (PTT)	Nl	±	++ (PTT)	+++	↑↑

AHM : anémie hémolytique mécanique (= présence de schizocytes) ; MaT : microangiopathie thrombotique associée au syndrome hémolytique et urémique (SHU) ou au purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT) ; PE : prééclampsie (sévère).

lésions de nécrose tubulaire aiguë, de vacuolisations lipidiques dans les cellules tubulaires et d'occlusion des lumières capillaires par du matériel fibrinoïde. La présentation clinique s'apparente au syndrome hépatorénal avec un syndrome urinaire pauvre et une excrétion fractionnelle de sodium basse. Parfois, le tableau est celui d'une PE ou d'un HELLP syndrome, mais l'hyperbilirubinémie majeure, l'hypoglycémie fréquente, la CIVD franche ou d'autres signes (saignement digestif, diabète insipide central) permettent de faire le diagnostic [25]. Le traitement est symptomatique et le pronostic dépend de la rapidité de la délivrance et de la récupération hépatique.

Syndrome hémolytique et urémique du post-partum

Habituellement classé dans les IRA du post-partum et survenant dans un délai s'étendant d'un jour à trois mois après l'accouchement, le syndrome hémolytique et urémique (SHU) peut également précéder la délivrance. Le purpura thrombotique thrombocytopénique (PTT), entrant dans le même cadre nosologique que le SHU, est plus souvent observé en fin de grossesse qu'après l'accouchement [26]. La physiopathologie de ces deux syndromes serait liée au développement d'une MaT secondaire à une agression endothéliale (SHU) parfois en rapport avec un déficit hétérozygote en facteur H du complément, ou une hyperagrégation plaquettaire (PTT) liée à un déficit en protéase du facteur von Willebrand. Ce déficit est le plus souvent acquis, lié à un autoanticorps anti-ADAMTS-13 ; plus rarement il s'agit d'un déficit constitutionnel héréditaire en ADAMTS-13 [27]. Certaines formes sévères de MaT peuvent être favorisées par les anticorps antiphospholipides.

L'examen histologique rénal montre des espaces clairs sous-endothéliaux et des dépôts de fibrine sous-endothéliaux à l'origine de la formation de thrombi intracapillaires. La présentation clinique associe une thrombopénie et une anémie hémolytique micro-angiopathique. L'atteinte rénale est plus ou moins sévère et des signes neurologiques peuvent être au premier plan. La récidive de SHU a été décrite au cours des grossesses suivantes et lors de l'exposition à des facteurs déclenchants tels que la contraception orale, les infections et les médicaments à toxicité endothéliale comme la cyclosporine.

Le PTT est marqué par une atteinte neurologique prédominante alors que l'atteinte rénale est absente ou modérée. Il apparaît en moyenne en milieu de grossesse, vers la 23e semaine. Le SHU apparaît plus tardivement, en fin de grossesse ou en post-partum. La distinction entre SHU du post-partum et PE sévère accompagnant un HELLP syndrome peut poser des difficultés diagnostiques et repose sur des critères cliniques et biologiques (tableau 3). L'absence de signes de CIVD et l'apparition et/ou la persistance d'anomalies hématologiques associés à une franche élévation des LDH pendant plus de 3 j après la délivrance sont les principaux événements permettant de différencier le SHU de la PE compliquée de HELLP syndrome. L'évolution des signes rénaux, hématologiques et hépatiques est également indicative. Contrairement au SHU, la PE s'améliore après la délivrance dans un délai de 48 h. Cette distinction entre ces deux affections est primordiale pour la prise en charge de la parturiente. La PE guérit avec la délivrance et le traitement symptomatique alors que le SHU est en général irréversible avec une mortalité estimée à 90 % avant la prise en charge symptomatique et les échanges plasmatiques [28]. Certaines séries non contrôlées comportant de petits effectifs ont en effet suggéré un bénéfice thérapeutique des échanges plasmatiques [29,30].

Autres causes

Embolie amniotique

Il s'agit d'une cause rare mais classique d'IRA de la grossesse, caractérisée par la survenue brutale d'une hypoxie, d'une insuffisance respiratoire, d'un choc cardiogénique et d'une CIVD, apparaissant souvent au cours du travail. La mortalité maternelle et fœtale est élevée, supérieure à 60 % des cas. L'IRA est fréquente, favorisée par l'hypotension et la CIVD [31].

Infection

L'infection est d'origine urinaire (pyélonéphrite aiguë avec ou sans septicémie) ou utérine (avortements septiques ou plus souvent endométrite). L'antibiothérapie à large spectre couvrant aussi les anaérobies est nécessaire, associée à l'évacuation utérine et au remplissage vasculaire.

Obstruction des voies excrétrices

La compression par l'utérus gravide est possible mais rare. Plus souvent, il s'agit d'un obstacle lithiasique sur un rein fonctionnellement unique. La levée d'obstacle est obtenue en déclenchant l'accouchement, par une montée de sonde urétérale ou encore par une néphrostomie percutanée.

Nécrose corticale bilatérale

Dans la majorité des cas, l'IRA secondaire à une PE ou à une hémorragie péripartum évolue selon un profil clinique et biologique évocateur de nécrose tubulaire aiguë avec une récupération intégrale de la fonction rénale. Une minorité de patientes va développer une nécrose corticale où la récupération de la fonction rénale va être absente ou partielle, évoluant ultérieurement vers l'insuffisance rénale chronique terminale [22,32,33].

La nécrose corticale bilatérale peut survenir dans n'importe quel type d'IRA ischémique mais avec une prévalence beaucoup plus marquée chez les parturientes accouchant notamment dans un contexte septique. Les mécanismes promoteurs associent une CIVD dans une situation d'ischémie rénale sévère et de choc septique participant à la dysfonction endothéliale associée à un déficit de production en oxyde nitrique [34]. Le diagnostic est évoqué devant l'installation brutale, chez une femme enceinte présentant une complication hypertensive et/ou obstétricale de la grossesse (HRP), d'une oligoanurie associée fréquemment à une hypotension, à des lombalgies et à une hématurie macroscopique. Le diagnostic peut être confirmé par l'échographie Doppler voire l'artériographie ou le scanner montrant des zones hypoéchogènes ou hypodenses du cortex rénal [22].

Traitement de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la prééclampsie

Comme on l'a vu, l'IRA organique est une complication relativement rare de la PE. Elle est due le plus souvent à une nécrose tubulaire aiguë. Plus fréquemment, la PE sévère est initialement associée à une oligurie liée à une hypovolémie efficace importante ou à un état de vasoconstriction de l'arbre artériel rénal [35]. La prise en charge thérapeutique des patientes vise donc à corriger ces désordres hémodynamiques pour rétablir la diurèse. L'expansion volémique, selon les modalités décrites au chapitre 9, est la première mesure à discuter. Lorsque le remplissage vasculaire à l'aide de solutions cristalloïdes ne permet pas une restauration de la diurèse, plusieurs options sont à considérer.

- **Le monitorage invasif n'est pas recommandé pour optimiser le remplissage vasculaire.** Le monitorage hémodynamique invasif a été proposé par certains auteurs [35-37] afin de mieux définir le profil hémodynamique des patientes et notamment guider le remplissage vasculaire en fonction de la pression capillaire pulmonaire, du débit cardiaque et des résistances périphériques. Actuellement, la disponibilité croissante de moyens non invasifs évaluant la volémie et la fonction cardiaque rend exceptionnel le recours à ces explorations invasives. En revanche, l'interruption de la grossesse doit être sérieusement envisagée avec l'équipe obstétricale.
- **La dopamine à dose rénale n'améliore pas la fonction rénale.** L'effet vasodilatateur rénal de faibles doses de dopamine est bien démontré dans certains modèles expérimentaux. Deux études ont rapporté les résultats de l'utilisation de dopamine à faibles doses (3 µg/kg/min) dans le traitement de l'oligurie persistante chez les patientes prééclamptiques. L'une d'entre elles est une évaluation chez six patientes en pré-partum [38], tandis que l'autre, plus convaincante, est une étude randomisée en double aveugle contre placebo chez 20 patientes en post-partum [39]. Toutes deux établissent que la dopamine augmente de manière significative la diurèse mais ne montrent pas d'amélioration de la fonction rénale ni du pronostic.
- **Les diurétiques sont indiqués en cas de surcharge pulmonaire associée.** Les diurétiques ne sont pas des agents de première ligne dans la prise en charge des patientes en PE sévère. En effet, ils sont susceptibles de majorer l'hypovolémie efficace qui caractérise l'état hémodynamique de ces patientes, compromettant alors davantage le débit circulatoire utéroplacentaire. Aussi leur usage est-il limité aux cas d'hypervolémie avérée, en particulier en post-partum et en cas d'œdème aigu du poumon. Dans un travail récent, Ascarelli et al. ont ainsi montré que l'administration de furosémide 20 mg/j au décours de la délivrance chez des femmes ayant présenté une PE sévère permettait un contrôle plus rapide de l'HTA mais n'avait pas d'impact sur la durée d'hospitalisation ou la survenue de complications tardives [40].

Références

1. Baylis C., Davison J. Renal physiology in normal pregnancy. In : Feehaly J., Floege J., Johnson R., eds. Comprehensive clinical nephrology. 3rd ed. Philadelphia : Mosby Elsevier ; 2007. p. 475-81. NA
2. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., Lim K.H., Li J., Mondal S., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. J Clin Invest 2003 ; 111 : 649-58. NA
3. Luttun A., Carmeliet P. Soluble VEGF receptor Flt1 : the elusive preeclampsia factor discovered ? J Clin Invest 2003 ; 111 : 600-2. NA
4. Eremina V., Sood M., Haigh J., Nagy A., Lajoie G., Ferrara N., et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. J Clin Invest 2003 ; 111 : 707-16. NA
5. Sugimoto H., Hamano Y., Charytan D., Cosgrove D., Kieran M., Sudhakar A., et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. J Biol Chem 2003 ; 278 : 12605-8. NA
6. Venkatesha S., Toporsian M., Lam C., Hanai J., Mammoto T., Kim Y.M., et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. Nat Med 2006 ; 12 : 642-9. NA
7. Thangaratinam S., Ismail K., Sharp S., Coomarasamy A., O'Mahony F., Khan K.S., et al. Prioritisation of tests for the prediction of preeclampsia complications : a Delphi survey. Hypertens Pregnancy 2007 ; 26 : 131-8. NA
8. Naeye R.L., Friedman E.A. Causes of perinatal death associated with gestational hypertension and proteinuria. Am J Obstet Gynecol 1979 ; 133 : 8-10. NA
9. Sibai B.M., McCubbin J.H., Anderson G.D., Lipshitz J., Dilts P.V., Jr. Eclampsia. I. Observations from 67 recent cases. Obstet Gynecol 1981 ; 58 : 609-13. NA
10. Vosburgh G.J. Blood pressure, edema and proteinuria in pregnancy. 5. Edema relationships. Prog Clin Biol Res 1976 ; 7 : 155-68. NA
11. Redman C.W., Beilin L.J., Bonnar J., Wilkinson R.H. Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. Lancet 1976 ; 1 : 1370-3.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

12. Thangaratinam S., Ismail K.M., Sharp S., Coomarasamy A., Khan K.S.. Accuracy of serum uric acid in predicting complications of pre-eclampsia : a systematic review. BJOG 2006 ; 113 : 369–78.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

13. Merviel P., Ba R., Beaufils M., Breart G., Salat-Baroux J., Uzan S.. Lone hyperuricemia during pregnancy : maternal and fetal outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 ; 77 : 145–50.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

14. Paller M.S. Hypertension in pregnancy. J Am Soc Nephrol 1998 ; 9 : 314–21. NA
15. Ihle B.U., Long P., Oats J. Early onset pre-eclampsia : recognition of underlying renal disease. Br Med J (Clin Res Ed) 1987 ; 294 : 79–81.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

16. Jungers P., Houillier P., Forget D., Labrunie M., Skhiri H., Giatras I., et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. Lancet 1995 ; 346 : 1122–4.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

17. Jungers P., Chauveau D., Choukroun G., Moynot A., Skhiri H., Houillier P., et al. Pregnancy in women with impaired renal function. Clin Nephrol 1997 ; 47 : 281–8.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

18. Imbasciati E., Gregorini G., Cabiddu G., Gammaro L., Ambroso G., Del Giudice A., et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5 : fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 753–62.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

19. Fischer M.J., Lehnerz S.D., Hebert J.R., Parikh C.R.. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. Am J Kidney Dis 2004 ; 43 : 415–23.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

20. Gammill H.S., Jeyabalan A. Acute renal failure in pregnancy. Crit Care Med 2005 ; 33 : S372–84. NA
21. Bellomo R. Defining, quantifying, and classifying acute renal failure. Crit Care Clin 2005 ; 21 : 223–37. NA
22. Grunfeld J., Pertuiset N. Acute renal failure in pregnancy. Am J Kidney Dis 1987 ; 9 : 359–62. NA
23. Sibai B., Ramadan M. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 (6Pt 1) : 1682–7.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

24. Cunningham F.G., Cox S.M., Harstad T.W., Mason R.A., Pritchard J.A. Chronic renal disease and pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 453–9.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

25. Castro M.A., Fassett M.J., Reynolds T.B., Shaw K.J., Goodwin T.M. Reversible peripartum liver failure : a new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 389–95.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

26. McCrae K., Cines D. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. Sem Hematol 1997 ; 34 : 148–58. NA
27. Vesely S.K., Li X., McMinn J.R., Terrell D.R., George J.N. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Transfusion 2004 ; 44 : 1149–58.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

28. May H.J., Harbert G.J., Thornton W.J. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1976 ; 126 : 452–8. NA
29. Egerman R., Witlin A., Friedman S., Sibai B. Thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndrome in pregnancy : review of 11 cases [see comments]. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 (4Pt 1) : 950–6.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

30. Lian E., Byrnes J., Harkness D. Two successful pregnancies in a woman with chronic thrombotic thrombocytopenic purpura treated by plasma infusion. Am J Hematol 1984 ; 16 : 287–91. NA
31. Moore J., Baldisseri M.R. Amniotic fluid embolism. Crit Care Med 2005 ; 33 : S279–85. NA
32. Black R. Vascular diseases of the kidney. In : Rose B., ed. Pathophysiology of renal disease. 2nd ed. New-York : McGraw-Hill ; 1987. p. 349–53. NA
33. Matlin R., Gary N. Acute tubular necrosis : case report and review of literature. Am J Med 1974 ; 56 : 110. NA
34. Shultz P., Raij L. Endogenously synthesized nitric oxide prevents endotoxin-induced glomerular thrombosis. J Clin Invest 1992 ; 90 : 1718–25. NA

35. Clark S.L., Greenspoon J.S., Aldahl D., Phelan J.P. Severe preeclampsia with persistent oliguria : management of hemodynamic subsets. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 154 : 490-4.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

36. Clark S.L., Cotton D.B.. Clinical indications for pulmonary artery catheterization in the patient with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 (3Pt 1) : 453-8.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

37. Nolan T.E., Wakefield M.L., Devoe L.D. Invasive hemodynamic monitoring in obstetrics. A critical review of its indications, benefits, complications, and alternatives. Chest 1992 ; 101 : 1429-33.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1,5

38. Kirshon B., Lee W., Mauer M.B., Cotton D.B. Effects of low-dose dopamine therapy in the oliguric patient with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 159 : 604-7.

Cr : 0,5	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 0,5

39. Mantel G.D., Makin J.D. Low dose dopamine in postpartum pre-eclamptic women with oliguria : a double-blind, placebo controlled, randomised trial. Br J Obstet Gynaecol 1997 ; 104 : 1180-3.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

40. Ascarelli M.H., Johnson V., McCreary H., Cushman J., May W.L., Martin J.N., Jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide : a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 29-33.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 1

Chapitre 14

Manifestations hémodynamiques et respiratoires de la prééclampsie

J.-F. Brichant[1], G. Brichant[2], P.-Y. Dewandre[1], J.-M. Foidart[2]

[1]Département d'anesthésie-réanimation, [2]service de gynécologie-obstétrique, CHU de Liège, B-4000 Liège 1, Belgique

Mots-clés : Perturbations hémodynamiques et prééclampsie ; Œdème aigu du poumon

Keywords: Haemodynamics and preeclampsia; Acute pulmonary edema

Résumé

Les modifications hémodynamiques et cardiovasculaires de la prééclampsie varient, entre autres, avec l'évolution de la maladie, sa sévérité et les éventuels traitements.
En début de grossesse, les patientes qui développeront une prééclampsie présentent une pression artérielle qui, bien que normale, est plus élevée que celle des autres femmes enceintes. De même, leur débit cardiaque est plus élevé tandis que leurs résistances vasculaires périphériques sont normales ou basses. Lorsque les manifestations cliniques de la maladie apparaissent, le tableau hémodynamique devient, le plus souvent, celui d'une circulation à résistances élevées et bas débit cardiaque. Parfois, cependant, il peut être celui d'une hypercinésie circulatoire.
Chez les patientes prééclamptiques, les pressions de remplissage sont le plus souvent normales bien que le volume sanguin circulant soit plus faible de 600 à 800 ml par rapport à une grossesse normale. Au cours de la prééclampsie, la fonction cardiaque est généralement préservée.
La prééclampsie entraîne une perméabilité capillaire exagérée. Il en résulte une accentuation de l'œdème des voies respiratoires pouvant rendre l'intubation très difficile. L'augmentation de la perméabilité capillaire contribue également, parmi d'autres facteurs, à l'augmentation du risque d'œdème pulmonaire aigu.
Il n'est pas justifié d'administrer un traitement antihypertenseur aux femmes prééclamptiques présentant une hypertension modérée.
Un traitement antihypertenseur doit être initié lorsque l'hypertension est sévère (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg) afin de réduire le risque de complications maternelles.
En l'absence de comparaison objective des antihypertenseurs chez la femme prééclamptique, le principal critère de choix de la modalité du traitement antihypertenseur est l'expérience du praticien.
L'administration systémique d'une expansion volémique n'a pas été démontrée améliorer les pronostics maternel et néonatal. Ce traitement doit être réservé à certaines situations où il est indispensable de corriger une hypovolémie.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Le traitement de l'OAP survenant chez une patiente prééclamptique est symptomatique et comprend notamment l'administration de vasodilatateurs et de diurétiques.
L'intérêt de la surveillance invasive de la PAP n'est pas démontré au cours de la prééclampsie. La surveillance échographique de la situation hémodynamique peut être utile dans ces circonstances.

Abstract

Circulatory and respiratory problems in preeclampsia

The hemodynamic and cardiovascular changes seen during PE vary according to the natural history of the disease, its severity and eventual therapeutic measures taken.
In the early stages of pregnancy, patients who will eventually develop PE, present with a blood pressure which even though within normal limits, is higher than in other women. Similarly, their cardiac output is higher with a normal or decreased peripheral vascular resistance. As soon as the clinical signs of the disease appear, the hemodynamic picture usually shifts toward that of a high peripheral resistance with low cardiac output. Sometimes however, a clinically hyperkinetic circulation may be demonstrated.
In PE patients, cardiac preload pressures are usually normal even though the circulatory volumes are lower by 600 to 800 ml when compared to those found in normal pregnancy. The cardiac function is however usually preserved during PE.
PE induces an exaggerated capillary permeability. This results in the worsening of the airway edema which may render the intubation very difficult.
The increased capillary permeability contributes, among other factors, to the heightened risk of acute pulmonary edema.
It is not justified to administer an anti-hypertensive treatment to PE women presenting with only moderate hypertension.
An anti-hypertensive treatment must only be initiated whenever the hypertension is severe (i.e. SBP ≥160mmHg and/or DBP ≥110 mmHg) in order to reduce the risk of maternal complications.
In the absence of objective comparative data assessing anti-hypertensive agents for the PE patient, the choice of therapy relies predominantly on the practitioners' own experience.
Systematic circulatory volume expansion has not been proven to improve the maternal nor the neonatal prognosis. Such treatment is to be reserved solely for situations in which correcting a hypo-volemia is absolutely necessary.
The treatment of acute pulmonary edema in a PE patient is symptomatic and includes the administration of vasodilating agents and of diuretics.
A benefit in setting-up an invasive monitoring of the pulmonary artery occlusive pressure has not been demonstrated. The sonographic surveillance of the hemodynamic state can however be useful in these circumstances.

Introduction

La prééclampsie (PE) peut avoir de graves conséquences sur les fonctions cardiaque et pulmonaire. La prise en charge de ces formes sévères a pour but de conduire les femmes qui en sont atteintes à accoucher dans des conditions optimales, tant pour elles-mêmes que pour le fœtus. L'accouchement est en effet le seul traitement étiologique de la PE, tous les autres traitements ne sont que palliatifs. Il faut cependant savoir que les symptômes associés à la PE peuvent persister quelques jours à quelques mois après la délivrance, ce qui justifie la prolongation de la surveillance et, éventuellement, l'adaptation des traitements pendant le post-partum.

Modifications des systèmes cardiovasculaire et pulmonaire au cours de la grossesse

Les modifications cardiovasculaires induites par la grossesse sont précoces. Elles apparaissent dès le 1er trimestre.

Les modifications du tonus vasculaire se produisent tôt durant la grossesse. Elles se caractérisent par une baisse des résistances vasculaires systémiques qui s'explique en partie par le développement du shunt fonctionnel que représente l'espace intervilleux placentaire. En fin de grossesse, plus de 20 % du débit cardiaque se dirige vers cet espace. Cette diminution du tonus des vaisseaux systémiques s'explique aussi par la désensibilisation de leurs récepteurs α et β et par les modifications du métabolisme des prostaglandines qui augmentent le débit sanguin vers l'utérus, les reins, les seins et les extrémités.

L'augmentation du volume sanguin circulant peut atteindre 40 % au 3e trimestre. Elle est faite d'une augmentation des volumes plasmatique et globulaire. Toutefois, l'augmentation du volume globulaire est proportionnellement inférieure à celle du volume plasmatique, ce qui explique l'anémie physiologique de la femme enceinte. L'augmentation du volume globulaire est due à une stimulation par l'érythropoïétine tandis que celle du volume sanguin circulant est due, notamment, à une élévation des concentrations circulantes d'aldostérone. Les effets kaliurétiques et hypotenseurs de celle-ci sont bloqués par la progestérone. L'augmentation du volume sanguin circulant est associée, dès la 5e semaine de la grossesse, à une augmentation du débit cardiaque.

Cette augmentation du débit cardiaque est liée à une augmentation de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection systolique. L'augmentation du débit cardiaque ne compense toutefois pas totalement la diminution des résistances vasculaires systémiques et, par conséquent, la pression artérielle baisse au cours de la grossesse. Cette baisse est plus marquée pour la pression artérielle diastolique (PAD) dont le nadir atteint −20 % à la 28e semaine. En fin de grossesse, les pressions artérielles remontent sans toutefois atteindre les valeurs obtenues en dehors de la grossesse. Il faut remarquer que la pression veineuse centrale et la pression capillaire pulmonaire ne sont pas modifiées.

Le post-partum se caractérise par une migration de liquide de l'espace interstitiel vers le compartiment intravasculaire. Ce phénomène entraîne une augmentation de la volémie et de la taille du cœur. La volémie revient progressivement à la normale suite à l'augmentation de la diurèse, favorisée par une production accrue de facteur atrial natriurétique [1–3].

Au cours de la grossesse, les voies aériennes supérieures sont œdématiées et hypervascularisées. Ceci peut expliquer l'apparition d'une raucité de la voix, d'une sensation d'obstruction nasale et d'épistaxis. Lors d'une anesthésie générale, ces modifications impliquent un risque plus élevé de saignement et des difficultés lors d'une intubation, justifiant l'utilisation d'un tube endotrachéal d'un diamètre réduit. D'autre part, l'augmentation du volume utérin provoque un déplacement céphalique du diaphragme et une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) qui peut atteindre 25 % en fin de grossesse. La capacité vitale et la compliance pulmonaire restent inchangées alors que la compliance thoracique diminue, surtout en raison de l'augmentation du volume mammaire. La grossesse s'accompagne d'une augmentation progressive de la ventilation minute qui peut atteindre 40 % en fin de grossesse. Cette hyperventilation est due d'une part à l'augmentation du métabolisme basal, et donc de la production de CO_2 pouvant atteindre en fin de grossesse 135 % des valeurs habituelles en dehors de la grossesse, et d'autre part à la stimulation des centres respiratoires par la progestérone.

Manifestations cardiaques et respiratoires de la prééclampsie

Les anomalies de l'implantation qui caractérisent la PE conduisent à des troubles de la fonction endothéliale dans tous les territoires artériels pulmonaires qui sont responsables de multiples dysfonctions organiques, notamment cardiaques et pulmonaires.

Manifestations cardiovasculaires

La PE est associée à de profondes perturbations hémodynamiques dont la nature et l'importance restent controversées. Des études rapportent que la PE est associée à un tableau hémodynamique fait d'une hypertension avec des résistances systémiques élevées et un bas débit cardiaque tandis que d'autres trouvent une hypertension avec une hypercinésie circulatoire [1,4–9]. Ces divergences peuvent s'expliquer par l'inhomogénéité des patientes étudiées (degré de sévérité, durée de la maladie, présence d'un traitement, type de traitement, parité, problèmes médicaux coexistants). En particulier, il a été bien montré que le profil hémodynamique varie considérablement chez les patientes bénéficiant d'un traitement [1,7]. Plusieurs études ont rapporté que les femmes qui développeront une PE présentent, en début de grossesse, une pression artérielle légèrement plus haute, bien que normale, et un débit cardiaque plus élevé, tandis que leurs résistances vasculaires systémiques sont similaires ou plus basses que chez les femmes dont la grossesse se déroule normalement [8,10–12]. Ces données sont compatibles avec la notion d'hypervolémie chez les patientes qui développeront une PE. Cet état hypercinétique persiste jusqu'à ce qu'apparaissent les manifestations cliniques de la maladie : hypertension artérielle, protéinurie et, éventuellement, œdèmes [8]. À ce moment, le tableau hémodynamique se transforme le plus souvent en une circulation à résistance élevée et bas débit cardiaque [8]. Ce tableau hémodynamique a été rapporté chez de nombreuses patientes prééclamptiques [4,5,7]. Parfois cependant, au cours d'une PE avérée, même non traitée, le tableau est celui d'une hypercinésie circulatoire [4,5,11,13]. Il s'agit le plus souvent de formes sévères de la maladie.

Le traitement symptomatique du bas débit cardiaque et des résistances vasculaires élevées, qui consiste en l'administration de vasodilatateurs et d'un remplissage, provoque une baisse des résistances vasculaires systémiques et une élévation du débit cardiaque [7,14]. Les pressions de remplissage des patientes prééclamptiques sont similaires à celles trouvées au cours des grossesses normales. Ceci contraste avec les résultats d'études démontrant que le volume sanguin circulant des patientes prééclamptiques est 600–800 ml plus faible qu'en cas de grossesse normale [15]. Il est donc probable que le volume sanguin de la femme prééclamptique est redistribué vers le compartiment cardiopulmonaire, probablement par une capacitance veineuse diminuée par rapport à une grossesse normale [5,16,17]. Par ailleurs, les variations des pressions de remplissage, pression veineuse centrale (PVC) et pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) sont très mal corrélées chez les patientes prééclamptiques [1,4,18,19]. C'est pourquoi certains ont recommandé de n'utiliser la PVC qu'avec prudence pour guider le remplissage vasculaire chez ces patientes.

Au cours de la PE, la fonction cardiaque est habituellement préservée. La fraction d'éjection mesurée par échographie est comparable à celle d'une grossesse normale [20]. L'échographie ne retrouve pas de dilatation ventriculaire ni d'hypertrophie musculaire [20–22]. De plus, la courbe de fonction ventriculaire gauche est le plus souvent déplacée vers le haut et la gauche [4,7]. Les rares cas où cette courbe est déplacée vers le bas et la droite correspondent vraisemblablement à des cardiopathies dilatées avec dysfonction diastolique pouvant conduire à un œdème aigu pulmonaire [23].

Chez les patientes prééclamptiques, les mouvements liquidiens vers le secteur plasmatique associés à l'accouchement sont exagérés et la polyurie permettant la réduction de la volémie excédentaire peut être retardée [24]. Ceci s'accompagne d'une élévation de la PAPO et de la précharge du ventricule gauche tandis que la pression oncotique du plasma diminue [25]. Ceci explique qu'il est fréquent qu'un œdème pulmonaire se produise au cours du post-partum chez les femmes prééclamptiques. En fait, de nombreux œdèmes aigus pulmonaires se produisant chez des patientes prééclamptiques surviennent en post-partum [26,27]. Il peut être favorisé par un à-coup hypertensif, un remplissage volumique exagéré ou une cardiomyopathie associée.

Manifestations respiratoires

Comme décrit ailleurs dans cet ouvrage, la PE est associée à des lésions endothéliales diffuses qui sont à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire, comme cela a été démontré, notamment au niveau sous-cutané [28]. De plus, la pression oncotique est diminuée proportionnellement à la sévérité de la PE [29]. La pression oncotique basse et l'exagération de la perméabilité capillaire entraînent un mouvement de liquide du compartiment intravasculaire vers le secteur interstitiel et qui, de la sorte, provoque un œdème dont l'importance peut être augmentée lorsque la pression hydrostatique est haute.

L'œdème des voies respiratoires supérieures, classique chez la femme enceinte, est fréquemment exagéré au cours de la PE [30]. Il est cependant souvent sous-estimé car il n'est pas toujours associé à un œdème facial ou diffus. Cet œdème peut se manifester à tout moment. Il peut rendre l'intubation difficile voire impossible. Il peut également être responsable d'une obstruction laryngée lors de l'extubation.

L'exagération de l'œdème au niveau des voies respiratoires inférieures et des alvéoles est probablement le mécanisme responsable des perturbations des épreuves fonctionnelles respiratoires (baisse de la capacité vitale forcée, du VEMS et du débit de pointe) observées chez les femmes prééclamptiques [31].

Une autre manifestation respiratoire de la PE, relativement fréquente, est l'œdème pulmonaire aigu. Dans les années 1980, l'incidence de l'œdème pulmonaire symptomatique chez les femmes prééclamptiques était de l'ordre de 3 % [26]. Dans une étude rétrospective plus récente, il n'a pas été retrouvé en post-partum d'œdème pulmonaire parmi 453 femmes souffrant d'une PE et/ou d'un HELLP syndrome [32]. Près de 20 % des œdèmes pulmonaires survenant au cours et au décours de la grossesse se produisent chez des femmes prééclamptiques [27]. Ils peuvent survenir avant, pendant et après l'accouchement [26,27]. Les formes les plus graves peuvent conduire à une détresse respiratoire [1,33,34]. Au cours de la PE, l'œdème pulmonaire aigu est souvent multifactoriel : un facteur important est la surcharge liquidienne soit iatrogène, soit due au retour de liquides dans le compartiment intravasculaire en post-partum précoce, soit, plus rarement, par dysfonction ventriculaire gauche.

Aspects thérapeutiques

À ce jour, l'accouchement demeure le seul traitement étiologique de la PE. Il est toujours bénéfique pour la femme. En effet, le risque de complications, comme l'hémorragie cérébrale et l'œdème pulmonaire, diminue au cours du post-partum, la PE étant une maladie totalement réversible. À l'inverse, l'accouchement peut être délétère pour le fœtus en raison des pathologies associées à la prématurité. C'est pourquoi il est justifié, dans certaines circonstances discutées ailleurs dans cet ouvrage, de tenter un

traitement conservateur visant, entre autres, à limiter les perturbations hémodynamiques et les complications pulmonaires liées à la PE, du moins dans ses formes non compliquées d'éclampsie ou d'équivalents éclamptiques.

Traitement antihypertenseur

Indications du traitement antihypertenseur

Les indications et les modalités du traitement antihypertenseur au cours de la PE sont plus souvent basées sur l'expérience du praticien que sur des essais cliniques. Les études disponibles, relativement peu nombreuses, sont difficiles à comparer en raison, notamment, de différences de méthodologie ou de populations.

Chez les patientes présentant une hypertension modérée, un traitement antihypertenseur réduit l'incidence d'hypertension sévère mais ne modifie pas le risque de prématurité, de décès néonatal, ni celui de décollement placentaire, et augmente le risque de retard de croissance [35,36]. C'est pourquoi de nombreux praticiens débutent le traitement antihypertenseur quand la PAD est ≥ 110 mmHg ou la pression systolique (PAS) ≥ 160 mmHg. De plus, le risque d'hémorragie cérébrale ne deviendrait significatif qu'au-dessus de ces valeurs [37,38]. Il est cependant possible que ces seuils soient trop élevés. En effet, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ont été rapportés chez des patientes présentant une PE, une éclampsie ou un HELLP syndrome et sans autre facteur de risque alors que leur pression artérielle était inférieure à ces valeurs seuil [39]. Il semble donc raisonnable d'initier plus précocement le traitement antihypertenseur chez les patientes prééclamptiques. Cette attitude semble particulièrement justifiée lorsque l'hypertension artérielle devient symptomatique (céphalées ou troubles visuels). Il importe également de remarquer que le risque d'accident vasculaire cérébral semble essentiellement lié à l'augmentation de la PAS, surtout à partir de 155 mmHg [39]. Ceci doit cependant être confirmé par des études bien conduites. Par ailleurs, il est possible que le traitement antihypertenseur permette de réduire le risque d'autres complications maternelles comme une crise éclamptique, un hématome hépatique ou un œdème pulmonaire, mais ceci n'est pas démontré à ce jour. Si le traitement antihypertenseur est bénéfique chez les femmes présentant une PE sévère, il peut être délétère pour le fœtus. En effet, la diminution de la pression artérielle peut provoquer une réduction de la perfusion placentaire, compromettre le bien-être fœtal et être responsable d'un retard de croissance en cas de traitement prolongé [40,41]. En l'absence d'étude déterminant la pression artérielle minimale chez les femmes prééclamptiques bénéficiant d'un traitement antihypertenseur, il semble raisonnable de proposer de maintenir la PAS entre 140 et 150 mmHg et la PAD entre 85 et 105 mmHg. De plus, la réduction de la pression artérielle doit être progressive. Un délai de 30–60 min semble raisonnable [42,43].

Au total, dans l'état actuel de nos connaissances, il n'est pas justifié d'administrer un traitement antihypertenseur aux femmes prééclamptiques présentant une hypertension modérée. À l'inverse, lorsque l'hypertension est sévère, une thérapeutique antihypertensive doit être administrée afin de réduire le risque de complication maternelle. Il n'existe pas de consensus quant à la pression artérielle précise à laquelle ce traitement doit avoir débuté. Il peut toutefois être proposé d'initier un traitement antihypertenseur à partir d'une PAS de 160 mmHg ou d'une PAD de 110. Le traitement pourrait être entamé plus tôt lorsque l'hypertension est symptomatique.

Choix des médicaments antihypertenseurs

De nombreuses substances ont été proposées pour contrôler une hypertension sévère chez la femme enceinte. Bien que plus de 24 études randomisées incluant près de 3000

patientes aient été réalisées, il reste difficile de comparer les avantages et inconvénients des antihypertenseurs lorsqu'ils sont utilisés chez des patientes prééclamptiques. Les produits utilisables en France sont détaillés aux chapitres de pharmacologie (voir chapitre 7) et de prise en charge hospitalière (voir chapitre 9).

Remplissage vasculaire

L'une des modifications physiopathologiques les plus précoces induites par la PE est la diminution de la volémie. C'est pourquoi certains recommandent de corriger cette hypovolémie par un remplissage, espérant de la sorte réduire la vasoconstriction et normaliser le débit cardiaque. Cependant, à ce jour, les bénéfices de cette thérapeutique ne sont pas bien établis alors qu'il est clair qu'elle peut être responsable d'une morbidité maternelle [44–46]. Le rapport risque/bénéfice doit être établi au cas par cas. S'il a été montré qu'un remplissage permet d'améliorer, au moins transitoirement, la pression capillaire pulmonaire, le débit cardiaque et les résistances vasculaires systémiques, la durée de cet effet n'a pas été déterminée [14,47,48]. Il a également été montré qu'un remplissage permet d'améliorer le flux télédiastolique de l'artère ombilicale [49].
Cependant, il n'a pas été démontré que l'expansion volumique améliore le pronostic maternel ou néonatal au cours de la PE [42,50,51]. On ne peut donc recommander un remplissage volumique systématique chez toutes les patientes prééclamptiques. Il est préférable de réserver ce traitement aux situations où la correction de l'hypovolémie semble indispensable, notamment en cas d'oligurie ou lorsque survient une hypotension lors de l'initiation d'un bloc périmédullaire ou lors de la mise en route d'un traitement hypotenseur.

Traitement de l'œdème pulmonaire aigu

Le mécanisme de l'œdème pulmonaire aigu se produisant chez une femme prééclamptique est le plus souvent plurifactoriel. Le traitement en est symptomatique et associe diurétiques et vasodilatateurs, même pendant la grossesse. Il est parfois nécessaire de recourir à la ventilation artificielle, invasive ou non invasive, dans le but d'améliorer le pronostic maternel mais aussi fœtal.

Monitorage hémodynamique

Chez les patientes prééclamptiques, la mesure invasive de la pression artérielle n'est utilisée que si l'hypertension est extrêmement sévère et difficile à contrôler, car elle permet d'obtenir une mesure continue de la pression artérielle, ou en cas d'obésité morbide afin d'obtenir une mesure fiable. Le cathéter artériel facilite également les prélèvements sanguins, parfois nombreux et fréquents, imposés par la surveillance biologique.
La surveillance invasive de la pression artérielle pulmonaire par un cathéter de Swan-Ganz a été recommandée car, au cours de la PE, la corrélation entre la PVC et la PAPO est faible [52–54]. Cependant, il a depuis lors été montré que les patientes prééclamptiques faisant un œdème aigu pulmonaire sont celles dont la PVC est la plus élevée [5]. Par ailleurs, actuellement, l'échographie cardiaque permet d'apprécier de façon fiable la situation hémodynamique d'une patiente [55]. De plus, il a été suggéré que lorsque les fonctions ventriculaires systolique et diastolique sont normales, la PVC peut être un bon indice de la situation hémodynamique de la patiente [55].
En résumé, l'intérêt de la surveillance invasive de la pression artérielle pulmonaire au cours de la PE n'est pas démontré. La surveillance échocardiographique de la situation hémodynamique, bien qu'insuffisamment évaluée, peut être utile [56]. Le cathétérisme

de l'artère pulmonaire ne doit être utilisé que pour des cas exceptionnels. Dans ce contexte, il faut cependant toujours s'interroger sur l'intérêt et les risques associés à la poursuite de la grossesse dans les formes sévères de la maladie.

Références

Bases de données : Medline, PubMed
Période d'interrogation : 2000–2008

1. Benedetti T.J., Kates R., Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 : 330–4.
2. Robson S.C., Hunter S., Dunlop W. Left atrial dimension during early puerperium. Lancet 1987 ; 2 : 111–2.
3. Rutherford A.J., Anderson J.V., Elder M.G., Bloom S.R. Release of atrial natriuretic peptide during pregnancy and immediate puerperium. Lancet 1987 ; 1 : 928–9.
4. Cotton D.B., Lee W., Huhta J.C., Dorman K.F. Hemodynamic profile of severe pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1988 ; 158 : 523–9.
5. Mabie W.C., Ratts T.E., Sibai B.M. The central hemodynamics of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 161 : 1443–8.
6. Hjertberg R., Belfrage P., Hagnevik K. Hemodynamic measurements with Swan-Ganz catheter in women with severe proteinuric gestational hypertension (pre-eclampsia). Acta Obstet Gynecol Scand 1991 ; 70 : 193–8.
7. Visser W., Wallenburg H.C. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. Hypertension 1991 ; 17 : 1072–7.
8. Bosio P.M., McKenna P.J., Conroy R., O'Herlihy C. Maternal central hemodynamics in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1999 ; 94 : 978–84.
9. Rang S., van Montfrans G.A., Wolf H. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia, and intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 : 519.e1–9.
10. Easterling T.R., Watts D.H., Schmucker B.C., Benedetti T.J. Measurement of cardiac output during pregnancy : validation of Doppler technique and clinical observations in preeclampsia. Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 845–50.
11. Easterling T.R., Benedetti T.J., Schmucker B.C., Millard S.P. Maternal hemodynamics in normal and preeclamptic pregnancies : a longitudinal study. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 1061–9.
12. Spaanderman M.E., Aardenburg R., Ekhart T.H., van Eyndhoven H.W., van der Heijden O.W., van E.J., et al. Non-pregnant circulatory volume status predicts subsequent pregnancy outcome in normotensive thrombophilic formerly preeclamptic women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 ; 95 : 218–21.
13. Easterling T.R., Benedetti T.J., Schmucker B.C., Carlson K.L. Antihypertensive therapy in pregnancy directed by noninvasive hemodynamic monitoring. Am J Perinatol 1989 ; 6 : 86–9.
14. Wasserstrum N., Kirshon B., Willis R.S., Moise K.J. Jr., Cotton D.B. Quantitative hemodynamic effects of acute volume expansion in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1989 ; 73 : 546–50.
15. Chesley L.C. Plasma and red cell volumes during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1972 ; 112 : 440–50.
16. Pickles C.J., Brinkman C.R., Stainer K., Cowley A.J. Changes in peripheral venous tone before the onset of hypertension in women with gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 678–80.
17. Edouard D.A., Pannier B.M., London G.M., Cuche J.L., Safar M.E. Venous and arterial behavior during normal pregnancy. Am J Physiol 1998 ; 274 : H1605–12.
18. Cotton D.B., Gonik B., Dorman K., Harrist R. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension : relationship of central venous pressure to pulmonary capillary wedge pressure. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 762–4.
19. Newsome L.R., Bramwell R.S., Curling P.E. Severe preeclampsia : hemodynamic effects of lumbar epidural anesthesia. Anesth Analg 1986 ; 65 : 31–6.
20. Veille J.C., Hosenpud J.D., Morton M.J. Cardiac size and function in pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 443–9.
21. Thompson J.A., Hays P.M., Sagar K.B., Cruikshank D.P. Echocardiographic left ventricular mass to differentiate chronic hypertension from preeclampsia during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 994–9.
22. Geva T., Mauer M.B., Striker L., Kirshon B., Pivarnik J.M. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. Am Heart J 1997 ; 133 : 53–9.
23. Visser C.A., Lie K.I., Kan G., Meltzer R., Durrer D. Detection and quantification of acute, isolated myocardial infarction by two dimensional echocardiography. Am J Cardiol 1981 ; 47 : 1020–5.
24. Martin J.N. Jr., Blake P.G., Lowry S.L., Perry K.G. Jr., Files J.C., Morrison J.C. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count : how rapid is postpartum recovery ? Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 737–41.
25. Rafferty T.D., Berkowitz R.L. Hemodynamics in patients with severe toxemia during labor and delivery. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 138 : 263–70.
26. Sibai B.M., Mabie B.C., Harvey C.J., Gonzalez A.R. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia : analysis of thirty-seven consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 1174–9.

27. Sciscione A.C., Ivester T., Largoza M., Manley J., Shlossman P., Colmorgen G.H. Acute pulmonary edema in pregnancy. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 511-5.
28. Oian P., Maltau J.M., Noddeland H., Fadnes H.O. Transcapillary fluid balance in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1986 ; 93 : 235-9.
29. Zinaman M., Rubin J., Lindheimer M.D. Serial plasma oncotic pressure levels and echoencephalography during and after delivery in severe pre-eclampsia. Lancet 1985 ; 1 : 1245-7.
30. Izci B., Riha R.L., Martin S.E., Vennelle M., Liston W.A., Dundas K.C., et al. The upper airway in pregnancy and pre-eclampsia. Am J Respir Crit Care Med 2003 ; 167 : 137-40.
31. Roopnarinesingh R., Collins C., McKenna P. Pre-eclampsia affects pulmonary function in pregnancy. J Obstet Gynaecol 2007 ; 27 : 672-5.
32. Deruelle P., Coudoux E., Ego A., Houfflin-Debarge V., Codaccioni X., Subtil D. Risk factors for post-partum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. A study in 453 consecutive pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 125 : 59-65.
33. Mabie W.C., Barton J.R., Sibai B.M. Adult respiratory distress syndrome in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 950-7.
34. Karetzky M., Ramirez M. Acute respiratory failure in pregnancy. An analysis of 19 cases. Medicine (Baltimore) 1998 ; 77 : 41-9.
35. Magee L.A., Ornstein M.P., von D.P. Fortnightly review : management of hypertension in pregnancy. BMJ 1999 ; 318 : 1332-6.
36. Abalos E., Duley L., Steyn D.W., Henderson-Smart D.J. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 1 : CD002252.
37. Remuzzi G., Ruggenenti P. Prevention and treatment of pregnancy-associated hypertension : what have we learned in the last 10 years ? Am J Kidney Dis 1991 ; 18 : 285-305.
38. Cunningham F.G., Lindheimer M.D. Hypertension in pregnancy. N Engl J Med 1992 ; 326 : 927-32.
39. Martin J.N. Jr., Thigpen B.D., Moore R.C., Rose C.H., Cushman J., May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia : a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 246-54.
40. Sibai B.M., Sarinoglu C., Mercer B.M. Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 1757-61.
41. von D.P., Magee L.A. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension : an updated metaregression analysis. J Obstet Gynaecol Can 2002 ; 24 : 941-5.
42. Visser W., van Pampus M.G., Treffers P.E., Wallenburg H.C. Perinatal results of hemodynamic and conservative temporizing treatment in severe pre-eclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1994 ; 53 : 175-81.
43. Scardo J.A., Vermillion S.T., Hogg B.B., Newman R.B. Hemodynamic effects of oral nifedipine in pre-eclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 336-8.
44. Sehgal N.N., Hitt J.R. Plasma volume expansion in the treatment of pre-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 138 : 165-8.
45. Gilbert W.M., Towner D.R., Field N.T., Anthony J. The safety and utility of pulmonary artery catheterization in severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1397-403.
46. Young P.F., Leighton N.A., Jones P.W., Anthony J., Johanson R.B. Fluid management in severe preeclampsia (VESPA) : survey of members of ISSHP. Hypertens Pregnancy 2000 ; 19 : 249-59.
47. Groenendijk R., Trimbos J.B., Wallenburg H.C. Hemodynamic measurements in preeclampsia : preliminary observations. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 150 : 232-6.
48. Belfort M., Uys P., Dommisse J., Davey D.A. Haemodynamic changes in gestational proteinuric hypertension : the effects of rapid volume expansion and vasodilator therapy. Br J Obstet Gynaecol 1989 ; 96 : 634-41.
49. Karsdorp V.H., van Vugt J.M., Dekker G.A., van Geijn H.P. Reappearance of end-diastolic velocities in the umbilical artery following maternal volume expansion : a preliminary study. Obstet Gynecol 1992 ; 80 : 679-83.
50. Hall D.R., Odendaal H.J., Kirsten G.F., Smith J., Grove D. Expectant management of early onset, severe pre-eclampsia : perinatal outcome. BJOG 2000 ; 107 : 1258-64.
51. Hall D.R., Odendaal H.J., Steyn D.W., Grove D. Expectant management of early onset, severe preeclampsia : maternal outcome. BJOG 2000 ; 107 : 1252-7.
52. Benedetti T.J., Cotton D.B., Read J.C., Miller F.C. Hemodynamic observations in severe preeclampsia with a flow-directed pulmonary artery catheter. Am J Obstet Gynecol 1980 ; 136 : 465-70.
53. Strauss R.G., Keefer J.R., Burke T., Civetta J.M. Hemodynamic monitoring of cardiogenic pulmonary edema complicating toxemia of pregnancy. Obstet Gynecol 1980 ; 55 : 170-4.
54. Cotton D.B., Gonik B., Dorman K., Harrist R. Cardiovascular alterations in severe pregnancy-induced hypertension : relationship of central venous pressure to pulmonary capillary wedge pressure. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 762-4.
55. Belfort M.A., Mares A., Saade G., Wen T., Rokey R. Two-dimensional echocardiography and Doppler ultrasound in managing obstetric patients. Obstet Gynecol 1997 ; 90 : 326-30.
56. Young P., Johanson R. Haemodynamic, invasive and echocardiographic monitoring in the hypertensive parturient. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001 ; 15 : 605-22.

Chapitre 15

Foie et prééclampsie

G. Ducarme[1], J. Bernuau[2], D. Luton[1]

[1]Service de gynécologie-obstétrique, [2]service d'hépatologie, hôpital Beaujon, AP-HP, université Paris-VII, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

Mots-clés : Foie ; Grossesse ; Prééclampsie ; Toxémie gravidique ; HELLP syndrome

Keywords: Preeclampsia; Liver and pregnancy; HELLP syndrome; Acute steatosis and pregnancy

Résumé

Le HELLP syndrome complique une prééclampsie dans 5 à 20 % des cas.
Les manifestations cliniques (douleurs épigastrique en barre, cytolyse hépatique, thrombopénie et hémolyse) sont secondaires à la présence de dépôts de fibrine dans les sinusoïdes périportaux.
La présentation clinique du HELLP syndrome peut être trompeuse, ce qui fait que la survenue de manifestations douloureuses digestives dans un contexte de prééclampsie doit faire évoquer de principe ce syndrome.
L'arrêt de la grossesse constitue le seul traitement efficace du HELLP syndrome. Si ceci est facile à réaliser après 34 SA, avant cette date une attitude conservatrice peut être envisagée sous couvert d'une corticothérapie de maturation pulmonaire fœtale et d'une surveillance maternelle clinique, échographique et biologique.
L'administration de corticoïdes pour le traitement du HELLP syndrome et la plasmaphérèse ne sont pas recommandées car elles n'améliorent pas le pronostic maternel et/ou néonatal.
Le diagnostic différentiel avec la stéatose aiguë gravidique peut parfois se discuter, la présence d'une insuffisance hépatocellulaire, d'un syndrome polyurie-polydipsie et d'une ascension de l'INR sont les arguments de poids en faveur du second diagnostic.

Abstract

Liver and preeclampsia
HELLP syndrome complicates PE in 5 to 20% of cases.
The clinical manifestations (i.e. epigastric pain, elevated liver enzymes, thrombocytopenia and hemolysis) are secondary to the fibrin deposit within the peri-portal sinusoids.
The clinical presentation of HELLP syndrome can be misleading. It is therefore necessary to suspect this complication whenever a PE patient develops gastro-intestinal pain.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

The interruption of pregnancy is the only effective treatment against HELLP syndrome. If it can be safely performed passed the 34th week of amenorrhea, a protective attitude should be adopted prior to reaching this date. This consists of the administration of corticosteroid therapy for fetal pulmonary maturation, intensive clinical, biological and sonographic monitoring of the mother's parameters.
The administration of corticosteroids or performing a plasmapharesis is not recommended for the treatment of established HELLP syndrome because neither improves the maternal or neonatal outcome.
The differential diagnosis may also include acute fatty liver of pregnancy. An early liver impairment, polyuria-polydipsia syndrome and a rise in INR support this diagnosis.

Introduction

La prééclampsie (PE), maladie vasculaire d'origine placentaire, se manifeste souvent comme une pathologie multiviscérale dont l'hypertension artérielle (HTA) est le symptôme le plus commun, mais néanmoins inconstant (voir ci-dessous). Les manifestations hépatiques de la PE, inconstantes, peuvent être responsables d'une hépatopathie gravidique de la seconde moitié de la grossesse, dont la traduction biologique inconstante est un HELLP syndrome (HELLP). Cette atteinte hépatique, rarement sévère en elle-même, est associée à un risque fœtomaternel élevé et constitue un signe de gravité de la PE [1-4].
Nous envisagerons successivement la physiopathologie des atteintes hépatiques de la PE, puis les conditions du diagnostic du HELLP avec ses formes complètes et incomplètes, ses complications, ses diagnostics différentiels et enfin le diagnostic et les modalités thérapeutiques des complications hépatiques majeures de la PE (hématomes intrahépatiques et rupture capsulaire du foie). Enfin, nous aborderons le problème de l'association de mutations génétiques maternofœtales de l'oxydation mitochondriale des acides gras au cours de la PE compliquée de HELLP.

Épidémiologie des atteintes hépatiques de la prééclampsie

Dans une étude prospective des maladies hépatiques au cours de la grossesse menée pendant 15 mois au Pays de Galles dans une population de 250 000 habitants, l'incidence annuelle des manifestations hépatiques de la PE et/ou de l'éclampsie (avec et sans HELLP) était de 98 cas/an. Cette incidence était 20 fois supérieure à celle de la stéatose hépatique aiguë gravidique (SHAG) [5].
Le HELLP complique une PE et/ou une éclampsie dans 5 à 20 % des cas [6-8]. L'atteinte hépatique n'étant pas systématiquement recherchée lors des PE, il est difficile d'en déterminer précisément la fréquence. Dans le sous-groupe des femmes atteintes de PE décédées en péripartum, 70 % d'entre elles présentent une atteinte histologique hépatique. Mais les complications hépatiques, à type d'hématome, d'infarctus et de rupture, ne sont des facteurs de mortalité maternelle que dans une minorité de cas, probablement inférieure à 5 % des décès.
Dans une étude américaine, les femmes atteintes de HELLP étaient plus souvent de race blanche, plus âgées que la moyenne des femmes prééclamptiques (25 vs 19 ans) et multipares [9]. La prédominance de la race blanche n'est pas retrouvée dans toutes les études [8,10,11].

Lésions hépatiques de la prééclampsie

Au niveau du foie, comme au niveau des autres organes cibles (rein, cerveau), la PE entraîne des lésions primitivement vasculaires auxquelles contribuent l'augmentation

des résistances vasculaires systémiques, une dysfonction des cellules endothéliales et une activation de la coagulation [3,12]. Les lésions hépatiques de la PE incluent des lésions élémentaires et des complications macroscopiques.
La lésion hépatique élémentaire, parfois latente [13], est constituée de dépôts intravasculaires de fibrine, siégeant le plus souvent dans les sinusoïdes périportaux, très rarement aussi dans des branches de la veine porte ou de l'artère hépatique. Leur répartition dans le foie est hétérogène. D'autres lésions intrahépatiques, foyers de nécrose hépatocytaire et lacs hémorragiques, sont considérées comme les conséquences ischémiques des dépôts intravasculaires de fibrine. Dans un cas, des calcifications intrahépatiques multiples sont apparues dans le mois suivant le diagnostic de PE [14].
Les complications macroscopiques incluent des hématomes intrahépatiques, des infarctus hépatiques et la rupture capsulaire du foie. Elles seront abordées à la fin de ce chapitre.

Diagnostic du syndrome HELLP

Ce syndrome a **une définition purement biologique** [15,16]. En pratique, son diagnostic est précédé par, et s'appuie considérablement sur, celui de la PE. **Les symptômes usuels** conduisant habituellement à rechercher le HELLP sont surtout une HTA et une protéinurie, même si l'une et l'autre peuvent manquer dans 15-20 % des cas [2], parfois un malaise général [17] qui peut être accentué pendant plusieurs jours, rarement un syndrome pseudogrippal [17].
Des douleurs abdominales hautes ou thoraciques, typiquement de siège épigastrique, parfois en barre, pouvant suggérer une colique hépatique, sont un autre **symptôme fréquent** mais lui aussi inconstant. Ce symptôme (la fameuse barre épigastrique ou ses équivalents) révèle à la fois la PE et l'atteinte hépatique de la maladie. En fait, la douleur est d'une extrême variabilité. Souvent, elle ne siège pas à l'épigastre mais dans l'hypochondre droit, à l'épaule droite ou la base thoracique, ou dans les lombes. Son intensité est souvent modérée, elle est souvent spontanément résolutive en quelques minutes mais récidivante pendant plusieurs jours. Parfois, des nausées ou des vomissements sont signalés. Un prurit généralisé est exceptionnel. Pour Cavkaytar et al. [18], l'ensemble des ces signes cliniques serait davantage prédictif du pronostic maternel que les données biologiques du HELLP. Enfin, la PE et le HELLP sont parfois révélés par une crise d'éclampsie qui, dans 20 % des cas, survient dans le post-partum.
Au total, toute manifestation digestive, principalement douloureuse (un véritable syndrome gastroentéritique est absolument exceptionnel), survenant chez une femme enceinte au 3e trimestre doit conduire à rechercher une HTA et une protéinurie. Si celles-ci sont présentes, les douleurs abdominales ou thoracoabdominales sont dues, jusqu'à preuve du contraire, à une PE compliquée de HELLP.
Le HELLP, purement biologique et décrit par Weinstein en 1982 [15], est l'acronyme anglais de : *hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets* (hémolyse intravasculaire, hypertransaminasémie et thrombopénie). Parfois, ses anomalies biologiques peuvent, en l'absence de tout symptôme clinique, révéler l'atteinte hépatique de la maladie de la PE. Sa fréquence relative est de l'ordre de 10-20 % des patientes avec une PE sévère [1,12]. Si le HELLP est classiquement reconnu au 3e trimestre, Sibai et al. [7] ont observé que jusqu'à 30 % des cas (133 sur 442) peuvent être dépistés en post-partum, le plus souvent dans les premières 48 h, avec des extrêmes allant de quelques heures à 6 j en post-partum. Enfin, le syndrome peut être inaugural de la PE et survenir en dehors de toute anomalie tensionnelle dans 18 à 30 % des cas [7,8].

L'augmentation de l'activité des transaminases sériques est l'anomalie quasiment constante du trépied biologique du syndrome, mais elle dépasse rarement 50–70 fois la valeur normale. Elle est sans corrélation avec les lésions histologiques hépatiques [16,19] ou avec un pronostic maternel défavorable [6]. L'alanine aminotransférase (ALAT) est plus spécifique d'une origine hépatique que l'aspartate aminotransférase (ASAT). L'hémolyse intravasculaire (augmentation des LDH sériques et diminution de l'haptoglobine) n'est souvent pas diagnostiquée, ou seulement avec retard. Une anémie (hémoglobine < 9 g/dl) est non spécifique et inconstante. La bilirubinémie est le plus souvent < 40 µmol/l et un ictère, associé à une hyperhémolyse marquée, n'est présent que dans moins de 5 % des cas (il existe alors très souvent une insuffisance rénale aiguë [IRA] franche). Une thrombopénie, parfois < 50 000/mm^3, est fréquente mais peut elle aussi transitoirement manquer. L'activité des facteurs de coagulation est souvent normale ; elle peut être diminuée par une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).

En fait, les critères diagnostiques précis du syndrome sont toujours débattus. Le HELLP est souvent incomplet (sans hémolyse avérée ou sans thrombopénie) [20], avec les mêmes risques de complications de la PE que les formes complètes du syndrome [19,21,22]. Martin et al. [8] ont catégorisé le HELLP en trois classes selon le taux de plaquettes au nadir (classe 1 : ≤ 50 000/mm^3 ; classe 2 : > 50 000 et ≤ 100 000/mm^3 ; classe 3 : > 100 000 et ≤ 150 000/mm^3). Le développement précoce du HELLP, avant 32 semaines d'aménorrhée (SA), serait associé à une gravité accrue de la thrombopénie et des complications hépatiques.

Hémodynamique hépatique

L'échographie Doppler montre que la part portale du débit sanguin hépatique total augmente au 3e trimestre de la grossesse [22]. Au cours de la PE, les résistances artérielles ont été trouvées augmentées, qu'un HELLP soit présent ou non [23]. Dans une autre étude prospective, une diminution du débit sanguin hépatique total a été trouvée seulement chez les femmes prééclamptiques qui allaient développer un HELLP [24].

Discussion du diagnostic de prééclampsie compliquée de syndrome HELLP

La discussion diagnostique de PE compliquée de HELLP est lourdement influencée par le contexte clinique, la prévalence de la PE et la présence d'éventuels facteurs de risque cliniquement décelables [25].

Le diagnostic de PE est facile quand coexistent une HTA et une protéinurie, et/ou une ou plusieurs des autres complications viscérales de la PE sévère, en particulier une crise d'éclampsie. Dans ces cas parfois précoces de PE sévère (avant 30 SA voire avant 27 SA), le HELLP, complet ou non, est de diagnostic évident et signe clairement l'atteinte hépatique dont il faut définir les lésions anatomiques.

À l'inverse, le diagnostic de PE est plus difficile, et donc souvent retardé, quand la douleur est inaugurale, ectopique, non signalée ou absente, et l'HTA modérée ou absente, sans protéinurie décelable [19,26]. Dans de tels cas, fréquents, la constatation d'un HELLP même incomplet a une valeur diagnostique considérable en faveur d'une PE.

L'affirmation du syndrome biologique lui-même peut être discutée quand le syndrome est incomplet et le contexte clinique atypique. Une augmentation apparemment isolée (sans thrombopénie) des transaminases doit faire évaluer soigneusement la consommation récente (dans le mois précédent) de xénobiotiques (médicaments classiques et herbes médicinales). Une thrombopénie apparemment isolée, proba-

blement très exceptionnelle en cas de PE compliquée de HELLP, doit faire envisager les autres causes de thrombopénie pendant la grossesse. L'association d'une HTA, d'une thrombopénie, d'une microangiopathie thrombotique et d'une IRA fera évoquer un purpura thrombotique thrombocytopénique et, surtout dans le post-partum, un syndrome hémolytique urémique. Toutefois, dans ces deux syndromes, l'activité des transaminases sériques est habituellement normale. Dans tous les cas, les arguments essentiels de la discussion sont la répétition à court terme des examens biologiques et la fréquence élevée de la PE au cours de la grossesse, principalement chez la primipare et les femmes à risque particulier de PE [2,19]. Les différences entre PE compliquée de HELLP, SHAG et cholestase gravidique sont indiquées dans le tableau 1.

Très exceptionnellement, une hépatite aiguë peut être due au traitement médical de l'HTA gravidique. Un ictère est inconstamment présent. Un cas d'hépatite fulminante due à l'α-méthyldopa (Aldomet®) pendant la grossesse et ayant nécessité une transplantation hépatique en urgence a été observé à l'hôpital Beaujon (observation personnelle non publiée). Enfin, malgré ce qui est indiqué dans de nombreux ouvrages

Tableau 1.
Comparaison des diverses caractéristiques de la prééclampsie avec syndrome HELLP avec celles de la stéatose hépatique aiguë gravidique et de la cholestase gravidique.

	PE avec HELLP	SHAG	Cholestase gravidique
Prévalence accrue si grossesse multiple	Oui	Oui	Oui
Prédominance chez les primipares	Élevée	Élevée	Faible
Début clinique			
au 2e trimestre	30 %	30 %	20 %
au 3e trimestre	50 %	69 %	80 %
post-partum†	30 %	1 %	Non‡
Prurit généralisé	0–1 %	20 %	95 %
HTA	80–100 %	< 5 %	< 5 %
Nausées, vomissements	Rares	Habituels	Exceptionnels
Polydipsie récente	Rare (< 10 %)	50–60 %	Non
Thrombopénie	80–100 %	Oui (si ictère)	Non
Transaminases augmentées	Oui (100 %)	Oui (100 %)	Oui (90–100 %)
Taux de prothrombine abaissé (< 75 %)	Rare (< 20 %)	Commun (90 % si ictère)	Très rare (si ictère et/ou cholestyramine)
Hyperuricémie à jeun (> 400 µmol/l)	Inconstant	Très fréquent (> 80 %)	Non
Risque d'insuffisance hépatocellulaire	Exceptionnel (voir texte)	Oui, si ictère	Non
Risque de décès maternel	Oui	Oui	Non

† Début réel, ou diagnostic retardé de certaines formes initialement méconnues pré-partum.

‡ La régression, souvent rapide (en moins de 1–2 semaines), du prurit et des anomalies biologiques hépatiques est une caractéristique diagnostique de la cholestase gravidique.

même d'hépatologie, la PE compliquée de HELLP n'est pas, à elle seule, une cause d'insuffisance hépatique aiguë. Seule la survenue d'un collapsus cardiovasculaire sévère (en général, à l'occasion d'une rupture capsulaire du foie) peut entraîner une ischémie hépatique sévère et, éventuellement, une insuffisance hépatique aiguë.

Facteurs étiologiques et cofacteurs des manifestations hépatiques de la prééclampsie

Les multiples facteurs étiologiques contribuant au développement de la PE sont revus dans deux chapitres précédents. La question de savoir pourquoi seulement certaines patientes développent des manifestations hépatiques, dont certaines sont très sévères, n'a pas actuellement de réponse. Il est généralement admis que le HELLP est plus fréquent en cas de PE soumise à un traitement conservateur (avant l'interruption de grossesse) [2] et en cas d'éclampsie. Le HELLP et les hématomes intrahépatiques sont plus fréquents en cas d'éclampsie et chez les femmes à risque élevé de PE précoce et sévère. Le rôle éventuel d'une endotoxinémie portale (activateur des macrophages résidents du foie et facteur d'activation de la coagulation intrahépatique) n'a pas été documenté.

Prise en charge du syndrome HELLP

Le traitement médical de la PE avec atteinte hépatique comprend les mesures thérapeutiques propres à toute PE et les mesures spécifiques des éventuelles complications hépatiques.

Prise en charge obstétricale du syndrome HELLP

L'interruption de la grossesse, seul traitement efficace de la PE et du HELLP, n'est pas discutée dans son principe. Cette attitude est systématiquement applicable au-delà de 34 SA. De plus, une extraction fœtale immédiate avant transfert s'impose, et cela quel que soit le terme de la grossesse, en cas d'anomalies du RCF, éclampsie, HRP, thrombopénie < 50 000/mm^3, signes de CIVD, HTA non contrôlée, hématome sous-capsulaire ou infarctus hépatique diagnostiqués par échographie ou scanner [16,20,21,27].

Avant 34 SA et en l'absence de ces complications, on optera pour une attitude conservatrice et un transfert médicalisé dans une structure adaptée à l'état maternel et fœtal. Dans ce cas et en l'attente du transfert, une corticothérapie de maturation pulmonaire fœtale est à débuter le plus tôt possible (bétaméthasone 12 mg/24 h pendant 48 h) [21,28].

En cours d'hospitalisation, les éléments essentiels de temporisation sont le terme, les risques de complications fœtales liées à la prématurité et l'absence d'évolution biologique rapide du HELLP. La poursuite plus de 48 h d'un traitement conservateur sera discutée au cas par cas, uniquement pour des termes très précoces (25–28 SA) et après évaluation de la balance risque/bénéfice fœtal et maternel.

Cependant, si l'on choisit de prolonger la grossesse et en dehors du traitement habituel de la PE, une surveillance maternofœtale clinique, biologique et échographique hépatique rapprochée est indispensable. Plusieurs solutions thérapeutiques ont alors été proposées afin de prolonger la grossesse tout en limitant la mortalité fœtale liée à la prématurité.

Utilisation des corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés pour accélérer la maturation pulmonaire fœtale. Plusieurs auteurs avaient rapporté un effet bénéfique transitoire des traitements corticoïdes administrés à visée prophylactique de la maladie des membranes hyalines sur l'évolution

des paramètres biologiques du HELLP. L'amélioration permettait de retarder l'extraction de 24–48 h environ en moyenne, avec de bons résultats sur le plan fœtal [16,27,29]. De plus, dans une étude rétrospective, l'utilisation de corticoïdes à haute dose (plus de 24 mg/j) semblait même plus efficace en termes de bénéfice maternel et fœtal que les doses habituellement utilisées pour la maturation pulmonaire fœtale (12 mg de bétaméthasone intramusculaire en 2 fois, soit 24 mg) [30]. Mais ces études comportaient un nombre trop limité de patientes pour pouvoir analyser les complications maternelles associées au HELLP.

Des études plus récentes amènent des informations plus précises sur l'efficacité exacte de la corticothérapie en cas de HELLP. Dans une étude comparant 19 patientes traitées par dexaméthasone et 21 autres patientes traitées par bétaméthasone pour HELLP, la dexaméthasone intraveineuse semblait plus efficace que la bétaméthasone intramusculaire dans le traitement du HELLP en ante-partum [31]. Une revue de la littérature publiée en 2004 dans la Cochrane Database et comprenant quatre études prospectives randomisées (129 patientes) a conclu à l'absence de preuves scientifiques formelles d'efficacité de la corticothérapie (dexaméthasone) dans l'amélioration de la mortalité et de la morbidité maternelle et fœtale, ainsi que dans la prolongation des grossesses compliquées d'un HELLP [32].

De plus, en 2005, Fonseca et al. [33] ont montré, dans la première étude prospective randomisée avec dexaméthasone intraveineuse versus placebo en cas de HELLP du péripartum, une absence d'efficacité significative des corticoïdes sur la durée d'hospitalisation, sur la morbidité maternelle (diurèse, transfusion de PFC, IRA, OAP) et sur la rapidité de normalisation des paramètres biologiques (plaquettes, transaminases, LDH). Ce résultat a été confirmé par van Runnard Heimel et al. [34] avec une absence de différence significative dans la prolongation de la grossesse avec l'utilisation de corticoïdes en ante-partum. Par ailleurs, ce traitement par corticoïdes peut avoir des effets néfastes sur la croissance fœtale.

Remplissage vasculaire

En 1995, Visser et Wallenburg [35] ont proposé un traitement conservateur avec une temporisation longue (deux semaines en moyenne) basée sur la correction des troubles hémodynamiques. Les patientes incluses (n = 256), avec et sans HELLP, bénéficiaient d'une prise en charge très interventionniste et parfois invasive avec expansion volémique par cristalloïdes et/ou albumine concentrée, réalisée sous contrôle de la pression veineuse centrale et associée à des vasodilatateurs. Les auteurs faisaient état d'une conclusion optimiste en raison de la « disparition » du HELLP dans 43 % des cas. Néanmoins, cette prise en charge invasive, qui nécessite une hospitalisation en unité de soins intensifs et un monitorage lourd (Swan-Ganz), reste inhabituelle et, si l'on ne notait aucune complication maternelle grave, la mortalité périnatale était néanmoins de 14 % dans les deux bras de l'étude.

Plasmaphérèses

Le mauvais pronostic pour certaines patientes thrombopéniques majeures ou présentant une défaillance viscérale en post-partum a fait proposer des séances de plasmaphérèses avec des résultats intéressants, mais sur de petites séries (voir « Syndrome HELLP et post-partum » plus loin).

Syndrome HELLP et terminaison de la grossesse

En cas de HELLP, lorsque la décision d'interruption de grossesse est prise, le choix de la voie d'extraction (césarienne ou voie basse) est discuté au cas par cas en fonction du

risque maternofœtal, de la sévérité de la thrombopénie, des conditions obstétricales (état du col) et de l'existence ou non d'un début de travail [36]. Malgré diverses tentatives d'expectative, surtout avant 32 SA, le HELLP est le plus souvent regardé comme un accélérateur de l'interruption de la grossesse, surtout en cas de thrombopénie < 30 000/mm³.
En cas de césarienne, toute palpation et mobilisation hépatique sont à éviter. Une rupture hépatique doit être suspectée en cas d'hémopéritoine et/ou de signes de choc. Ainsi, la césarienne ne dispense pas de l'échographie hépatique avant ou après la césarienne afin d'éliminer un hématome sous-capsulaire du foie.

Diagnostic et prise en charge des complications hépatiques

Les complications hépatiques du HELLP surviennent dans moins de 5–10 % des cas. Leur diagnostic et leur évaluation sont avant tout radiologiques [37] et tout HELLP doit conduire à la réalisation rapide d'une échographie hépatique.

Hématomes intrahépatiques

Les hématomes intrahépatiques, souvent sous-capsulaires, sont les plus fréquentes de ces complications hépatiques. Ils résultent de la confluence des foyers de nécrose et des lacs hémorragiques. Ils siègent le plus souvent dans le lobe droit. En regard de l'hématome, parfois étendu à toute la face supérieure du foie, la capsule de Glisson est souvent intacte et tendue, parfois fissurée. Les hématomes intrahépatiques sont souvent associés (75 % des cas) à une thrombopénie ≤ 20 000/mm³ [37], mais le degré d'augmentation des transaminases ne reflète ni leur présence, ni leur gravité. L'échographie abdominale est l'imagerie de dépistage la plus facilement accessible. Elle peut montrer un épaississement de la paroi vésiculaire [38], un épanchement péritonéal de faible abondance, mais elle peut méconnaître un hématome intrahépatique. La tomodensitométrie (TDM) et la résonance magnétique nucléaire hépatiques ont la meilleure sensibilité dans la détection des hématomes intrahépatiques [37]. Dans le post-partum, les hématomes sans rupture capsulaire régressent sans traitement hémostatique particulier [19,39].

Infarctus hépatique

L'infarctus hépatique est beaucoup plus rare que les hématomes sous-capsulaires. Il s'agit souvent d'une complication découverte en post-partum d'une PE avec HELLP chez une malade anémique et fébrile, sans infection retrouvée [40]. Les transaminases sont inhabituellement nettement élevées, souvent entre 30 et 60 fois la valeur normale. L'image en TDM est celle de défects (souvent du lobe gauche) à contours géométriques et ne prenant pas le contraste. L'infarctus hépatique est souvent associé à une thrombophilie [5]. Une thrombose de la veine hépatique (syndrome de Budd-Chiari) ou de l'artère hépatique peut aussi y être associée [40].

Rupture capsulaire spontanée du foie

La rupture capsulaire spontanée du foie est la complication hépatique la plus grave. Elle réalise souvent une dilacération de plusieurs centimètres en regard de l'hématome plus ou moins largement évacué dans la cavité péritonéale. Elle atteindrait préférentiellement les multipares. Elle succède parfois à une crise d'éclampsie [2,41] et, dans 20 % des cas, survient dans le post-partum. Elle se manifeste par l'apparition, plus ou moins brutale, d'une douleur épigastrique d'intensité très variable. Un état de choc franc, ou

une hypotension artérielle plus modérée avec anémie aiguë progressivement installée, traduit l'hémopéritoine par irruption de l'hématome hépatique sous-capsulaire dans la cavité péritonéale. Une hémorragie massive avec collapsus cardiovasculaire fait courir un risque de majoration de l'ischémie hépatique aiguë, de l'IRA et/ou d'insuffisance antéhypophysaire (nécrose ischémique de l'hypophyse). L'échographie abdominale montre un foie hétérogène et un épanchement péritonéal, sanglant à la ponction. Après interruption immédiate de la grossesse, stabilisation hémodynamique et transfusion suffisante mais prudente, le transfert rapide dans un centre d'hépatologie médicochirurgicale, avec embolisation possible, est une urgence absolue. Les lésions hépatiques seront précisées ultérieurement par une TDM abdominale ou, mieux, un angioscanner du foie (mais une insuffisance rénale fera retarder l'utilisation d'iode). La mortalité maternelle reste de l'ordre de 30–50 %. Le remplissage vasculaire, en évitant tout produit à potentiel néphrotoxique, vise à maintenir une pression artérielle moyenne > 80 mmHg et un taux d'hémoglobine de 8–9 g/dl. Un débit transfusionnel excessif doit être évité : il comporte des risques d'entretien (ou de récidive) du saignement splanchnique par la brèche hépatique. Le plasma frais et du fibrinogène sont indiqués pour maintenir le fibrinogène ≥ 0,70 g/l ainsi que les transfusions plaquettaires pour maintenir un taux de plaquettes > 50 000/mm^3.

Modalités de l'hémostase hépatique

Les modalités de l'hémostase hépatique en cas de rupture hépatique seront le moins invasives possible. Une hémostase hépatique spontanée peut être obtenue en 24–48 h dans les cas les plus favorables [42,43]. Une hémostase hépatique invasive n'est indiquée que devant une instabilité hémodynamique malgré des apports transfusionnels conséquents. Elle peut être réalisée par embolisation artérielle, éventuellement répétée malgré le risque d'ischémie hépatique [44]. Si l'embolisation s'avère inefficace, une laparotomie est indiquée et le *packing* du foie dans une gaze chirurgicale sera préféré à la ligature artérielle [19]. Une résection hépatique, dont la mortalité est élevée, doit à tout prix être évitée [45,46]. La nécessité d'une transplantation hépatique en urgence a été rapportée dans une vingtaine de cas [47,48]. Les motifs précis de son indication ne sont jamais clairement explicités. La décision ne peut se prendre qu'en centre hépatologique médicochirurgical spécialisé. Sur sept cas de rupture hépatique du post-partum hospitalisés en hépatologie médicochirurgicale à Beaujon en 15 ans, cinq ont survécu sans laparotomie (Pr Belghiti et Dr Bernuau, expérience personnelle non publiée). Une grossesse ultérieure normale a été décrite après rupture hépatique et HELLP [49].

Syndrome HELLP et mortalité maternelle

La mortalité maternelle de la PE avec HELLP varie de 0 à 20 % [19,41]. En cas de rupture hépatique, la mortalité des malades opérées et ayant subi une hépatectomie est de l'ordre de 50 % [41,45,47]. La mortalité fœtale varie de 30 à 80 %.

La présence d'anticorps antiphospholipides, ou une autre thrombophilie, est fréquente en cas de PE précoce (avant 32 SA) avec HELLP. Leur recherche est indiquée dans les cas particuliers « à risque » : thrombophlébite (de la grossesse ou du post-partum), HELLP récidivant ou précoce, avec infarctus hépatique ou syndrome de Budd-Chiari.

Syndrome HELLP et post-partum

En post-partum, une surveillance en service de soins intensifs pendant au moins 48 h est indispensable. Afin de diminuer les risques de complications du HELLP et de réduire

la durée de séjour en unité de soins intensifs, certains auteurs ont évalué l'intérêt d'**une corticothérapie post-partum** dans la correction des paramètres biologiques, notamment dans le ralentissement du processus de destruction périphérique des plaquettes [50–54]. La plupart des auteurs retrouvent une action bénéfique de cette corticothérapie avec une récupération plus rapide du nombre de plaquettes, une diminution plus rapide des transaminases, des LDH et des chiffres de pression artérielle. Le faible effectif de toutes ces séries et leurs biais méthodologiques doivent cependant faire considérer ces résultats avec précaution. Au total, les données sont actuellement insuffisantes pour recommander la corticothérapie dans le post-partum, car elle n'a pas fait la preuve d'un bénéfice en termes de réduction de la morbidité maternelle liée au HELLP.

La technique d'échanges plasmatiques a été tentée avec succès dans le cas de HELLP persistant au-delà de 3 j après l'accouchement [55,56]. Les auteurs notaient même 100 % d'amélioration clinique et biologique en cas de HELLP isolé persistant du post-partum, mais obtenaient des résultats plus variables en cas de HELLP associé à une défaillance uni- ou multiviscérale (2 décès sur 9 patientes). Dans une étude rétrospective plus récente comprenant 54 patientes avec HELLP du post-partum ayant eu (29 patientes) ou pas (26 patientes) des séances de plasmaphérèses, Eser et al. [57] ont rapporté une réduction significative de la mortalité maternelle (0 vs 23 % ; $p = 0{,}006$), de la durée du séjour en unité de soins intensifs ($p < 0{,}001$), une récupération plus rapide du nombre de plaquettes et une diminution plus rapide des transaminases et des LDH. Ces résultats ont été confirmés par Bayraktaroglu et al. [58] sur une série continue de 13 patientes. De façon plus anecdotique, la technique d'échanges plasmatiques itératifs a été tentée avec succès dans un cas de HELLP avec OAP [59] et dans un cas de HELLP avec défaillance multiviscérale [60].

Après l'accouchement, il est impératif de continuer la surveillance biologique de toute PE de façon rapprochée car environ 25–30 % des syndromes HELLP se déclarent dans le post-partum immédiat [7]. L'évolution des paramètres biologiques est variable et rapide [61–64]. La chute des plaquettes est en général de 35–50 %/j avec une valeur moyenne de 40 000/mm^3. Le nadir de la thrombopénie se situe entre 24 et 48 h après l'accouchement [61]. En l'absence de corticoïdes, le taux de plaquettes remonte dans 85–90 % des cas au-dessus des 100 000/mm^3 dans les 8 j du post-partum ou dans les 3 j suivant le nadir. Les LDH et les transaminases retrouvent des valeurs normales dans les 4 j. La fréquence des examens biologiques (ionogramme sanguin, créatininémie, azotémie, protéinurie des 24 h, hémogramme et numération plaquettaire, transaminases ASAT et ALAT, LDH, bilirubine totale et conjuguée, taux de prothrombine et facteurs de coagulation) est guidée par la clinique et la sévérité des résultats initiaux.

Syndrome HELLP et déficits de l'oxydation mitochondriale des acides gras

L'association d'un HELLP maternel à un déficit d'oxydation des acides gras par diminution d'activité de la 3-hydroxyacyl-CoA déshydrogénase (HAD) des acides gras à chaîne courte (SCHAD) [65], ou à un déficit en carnitine-palmitoyltransférase-1 [66], a été rapportée.

En fait, le plus souvent, c'est un déficit d'oxydation des acides gras par diminution d'activité de l'HAD des acides gras à chaîne longue LCHAD (*long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase*) qui a été démontré chez des enfants parfois atteints de myocardiopathie, de troubles neurologiques, de stéatose ou d'hypoglycémie et nés d'une mère atteinte de SHAG ou de HELLP [67,68]. La mutation habituellement responsable de la déficience enzymatique, G1528C, porte sur le gène codant la sous-unité α de la pro-

téine trifonctionnelle mitochondriale, protéine trienzymatique clé de la β-oxydation dans la mitochondrie et qui porte l'activité LCHAD. La mutation se transmet sur le mode autosomique récessif, la mère étant hétérozygote et l'enfant homozygote pour la même mutation ou hétérozygote composite, c'est-à-dire porteur de deux mutations monoalléliques différentes du gène codant pour l'enzyme [69]. Aux États-Unis, une étude cas-contrôle rétrospective portant sur 50 enfants atteints d'un déficit mitochondrial d'oxydation des acides gras (de toute cause) et 1250 contrôles a montré une fréquence 18 fois plus élevée d'hépatopathie gravidique (SHAG ou HELLP) chez les mères des enfants atteints. Par rapport aux contrôles, la maladie maternelle était 50 fois plus fréquente en cas de déficit en LCHAD et 12 fois plus fréquente en cas de diminution d'activité de la SCHAD [65].

En fait, dans plusieurs études génétiques épidémiologiques prospectives menées en Hollande [70], aux États-Unis [71], en Autriche [72], en Chine [73] et en Allemagne [74], la prévalence de la mutation G1528C, à l'état hétérozygote, n'a été trouvée que chez moins de 1 % des femmes ayant développé un HELLP.

Ces données ont conduit les auteurs américains à recommander la recherche, dès la naissance, des mutations responsables du déficit en oxydation des acides gras à longue chaîne (LCHAD) en cas de HELLP ou de SHAG (le profil des acides gras à longue chaîne n'est altéré qu'en cas de décompensation). Cette attitude de dépistage de ces mutations génétiques ne semble pas encore généralisée en France. À défaut, on peut conseiller une surveillance attentive du nourrisson et la réalisation d'un profil des acides gras à longue chaîne en cas d'altération clinique.

Références

Bases de données : Medline, Ovid, PubMed
Période d'interrogation : sans limites

1. Bernuau J. Foie et grossesse. In : Cabrol D, Pons JC, Goffinet F. Traité d'Obstétrique. Paris : Flammarion Médecine-Sciences ; 2003. p. 609–16.
2. Fagan EA. Disorders of the liver, biliary system and pancreas. In : de Swiet M. Medical disorders in obstetric practice (fourth edition). Oxford : Blackwell Science ; 2002. p. 282–345.
3. Sibai BM, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. Lancet 2005 ; 365 : 785–99.
4. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, et al. Outcomes of severe preeclampsia/eclampsia in Yorshire 1999/2003. BJOG 2005 ; 112 : 875–80.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

5. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I, Kingham JG. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002 ; 51 : 876–80.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

6. Barton JR, Riely CA, Adamec TA, Shanklin DR, Khoury AD, Sibai BM. Hepatic histopathology condition does not correlate with laboratory abnormalities in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). Am J Obstet Gynecol 1992 ; 167 : 1538–43.
7. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

8. Martin JN, Rinehart BK, May WL, Magann EF, Terrone DA, Blake PG. The spectrum of severe preeclampsia : comparative analysis by HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes levels, and low platelet count) syndrome classification. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1373–84.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

9. Sibai BM, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe preeclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 501–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

10. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 444–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

11. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome versus severe preeclampsia : onset at ≤28.0 weeks'gestation. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 1475–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

12. Baumwell S, Karumanchi SA. Pre-eclampsia : clinical manifestations and molecular mechanisms. Nephron Clin Pract 2007 ; 106 : c72–c81.
13. Arias F, Mancilla-Jimenez R. Hepatic fibrinogen deposits in pre-eclampsia. Immunofluorescent evidence. N Engl J Med 1976 ; 295 : 578–82.
14. Costentin L, Zafrani ES, Dhumeaux D, Mallat A. Constitution rapide de calcifications intra-hépatiques au décours d'un syndrome HELLP. Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 : 802–3.
15. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count : a severe consequence of hypertension in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 142 : 159–67.
16. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. Obstet Gynecol 2004 ; 103 : 981–91.
17. Tomsen TR. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) presenting as generalized malaise. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1876–8.
18. Cavkaytar S, Ugurlu EN, Karaer A, Tapisiz OL, Danisman N. Are clinical symptoms more predictive than laboratory parameters for adverse maternal outcome in HELLP syndrome ? Acta Obstet Gynecol Scand 2007 ; 86 : 648–51.
19. O'Brien JM, Barton JR. Controversies with diagnosis and management of HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 2005 ; 48 : 460–77.
20. Audibert F, Friedman SA, Frangieh AY, Sibai BM. Clinical utility of strict diagnostic criteria for the HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 460–4.
21. Collinet P, Delemer-Lefebvre M, Dharancy S, Lucot JP, Subtil D, Puech F. Le HELLP syndrome : diagnostic et prise en charge thérapeutique. Gynecol Obstet Fertil 2006 ; 34 : 94–100.
22. Nakai A, Sekyia I, Oya A, Koshino T, Araki T. Assessment of hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. Arch Gynecol Obstet 2002 ; 266 : 25–9.
23. Oosterhof H, Voorhoeve PG, Aarnoudse JG. Enhancement of hepatic artey blood flow in preeclampsia in presence or absence of HELLP syndrome ((hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets). Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 526–30.
24. Kawabata I, Nakai A, Takeshita T. Prediction of HELLP syndrome with assessment of maternal dual hepatic blood supply by using Doppler ultrasound. Arch Gynecol Obstet 2006 ; 274 : 303–9.
25. Sibai BM. Imitators of severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2007 ; 109 : 956–66.
26. Aarnoudse JG, Houthoff HJ, Weits J, Vellenga E, Huisjes HJ. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study. Br J Obstet Gynaecol 1986 ; 93 : 145–55.
27. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. Clin Perinatol 2004 ; 31 : 807–33.
28. Magann EF, Martin JN. Twelve steps to optimal management of HELLP syndrome. Clin Obstet Gynecol 1999 ; 42 : 532–50.
29. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome : the benefit of corticosteroids. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 304–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 4

30. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 921–4.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 9

31. Isler cm, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass D, Martin JN Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 1332–9.
32. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2004 ; 1 : CD002076.
33. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome : a double blind, placebo controlled, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 1591–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 4	Tot : 10

34. van Runnard Heimel PJ, Huisjes AJ, Franx A, Koopman C, Bots ML, Bruinse HW. A randomised placebo-controlled trial of prolonged prednisolone administration to patients with HELLP syndrome remote from term. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 128 : 187–93.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 9

35. Visser W, Wallenburg HCS. Temporising management of severe pre-eclampsia with and without the HELLP syndrome. Br J Obstet Gynaecol 1995 ; 102 : 111–7.
36. Haddad B, Louis-Sylvestre C, Doridot V, Touboul C, Abirached F, Paniel PJ. Critères d'extraction fœtale dans la prééclampsie. Gynecol Obstet Fertil 2002 ; 30 : 467–73.
37. Barton JR, Sibai BM. Hepatic imaging in HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count). Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 1820–7.
38. Gadwood KA, Reynes CJ, Flisak ME, Gianopoulos J, Tomich P, Karlman R. Gallbladder wall thickening in preeclampsia. JAMA 1985 ; 253 : 71–3.
39. Manas KJ, Welsh JD, Rankin RA, Miller DD. Hepatic hemorrhage without rupture in preeclampsia. N Engl J Med 1985 ; 312 : 424–6.
40. Gordon SC. Budd-Chiari and infarct in pregnancy. Clin Liver Dis 1999 ; 3 : 97–113.
41. Barton JR, Sibai BM. HELLP and the liver diseases of preeclampsia. Clin Liver Dis 1999 ; 3 : 31–48.
42. Carlson KL, Bader CL. Ruptured subcapsular liver hematoma in pregnancy : a case report of nonsurgical management. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 558–60.
43. Gilboa Y, Bardin R, Feldberg Bachar GN. Postpartum hepatic rupture and retroperitoneal hematoma associated with HELLP syndrome. IMAJ 2006 ; 8 : 219–20.
44. Terasaki KK, Quinn MF, Lundell CJ, Finck EJ, Pentecost MJ. Spontaneous hepatic haemorrhage in preeclampsia : treatment with hepatic arterial embolization. Radiology 1990 ; 174 : 1039–41.
45. Bernuau J, Rangheard AS, Seince PF, Deval B, Durand F, Levardon M, et al. Spontaneous capsular rupture (SCR) of the liver : non-invasive early management in preeclamptic delivered women with massive hepatic subcapsular hematoma (SCH). Hepatology 2002 ; 36 ; 721A.
46. Smith Jr LG, Moise Jr KJ, Dildy III GA, Carpenter Jr RJ. Spontaneous rupture of liver during pregnancy : current therapy. Obstet Gynecol 1991 ; 77 : 171–5.
47. Reck T, Bussenius-Kammerer M, Ott R, Müller V, Beinder E, Hohenberger W. Surgical treatment of HELLP syndrome-associated liver rupture - an update. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 ; 99 : 57–65.
48. Zarrinpar A, Farmer DG, Ghobrial RM, Lipshutz GS, Gu Y, Hiatt JR, et al. Liver transplantation for HELLP syndrome. Am Surg 2007 ; 73 : 1013–6.
49. Sakala EP, Moore WD. Successful delivery after previous pregnancy with ruptured liver. Obstet Gynecol 1986 ; 68 : 124–6.
50. Magann EF, Bass D, Chauhan SP, Sullivan DL, Martin RW, Martin JN Jr. Antepartum corticosteroids : disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 1148–53.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 8

51. Magann EF, Perry KO Jr, Meydrech EF, Harris RL, Chauhan SP, Martin JN Jr. Postpartum corticosteroids : accelerated recovery from the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 1154–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 0	Tot : 5

52. Vigil-DeGracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the postpartum treatment of HELLP syndrome. Int J Gynaecol Obstet 1997 ; 59 : 217–21.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 6

53. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. Int J Gynaecol Obstet 1998 ; 61 : 141–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 9

54. Martin JN, Perry KG, Blake PG, May WA, Moore A, Robinette L. Better maternal outcomes are achieved with dexamethasone therapy for postpartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 1011–7.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

55. Martin JN, Perry KG, Roberts WE, Files JC, Norman PH, Morrison JC, et al. Plasma exchange for preeclampsia : III. Immediate peripartal utilization for selected patients with HELLP syndrome. J Clin Apheresis 1994 ; 9 : 162–5.
56. Martin JN, Files JC, Blake PG, Perry KG, Morrison JC, Norman PH. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1107–27.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 4

57. Eser B, Guven M, Unal A, Coskun R, Altuntas F, Sungur M, et al. The role of plasma exchange in HELLP syndrome. Clin Appl Thromb Hemost 2005 ; 11 : 211–7.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

58. Bayraktaroglu Z, Demirci F, Balat O, Kutlar I, Okan V, Ugur G. Plasma exchange therapy in HELLP syndrome : a single-center experience. Turk J Gastroenterol 2006 ; 17 : 99–102.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 4

59. Del Fante C, Perotti C, Viarengo G, Gallini GS, Tinelli C, Salvaneschi L. Daily plasma-exchange for life-threatening class I HELLP syndrome with prevalent pulmonary involvement. Transfus Apher Sci 2006 ; 34 : 7–9.
60. Förster JG, Peltonen S, Kaaja R, Lampinen K, Pettilä V. Plasma exchange in severe HELLP syndrome. Acta Anaesthesiol Scand 2002 ; 46 : 955–8.
61. Martin JN Jr, Blake PG, Lowery SL, Perry KG, Files JC, Morrison JC. Pregnancy complicated by preeclampsia-eclampsia with HELLP syndrome : how rapid is postpartum recovery ? Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 737–41.
62. Katz VL, Thorp JM Jr, Rozas L, Bowes WA Jr. The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 1142–3.
63. Neiger R, Contag SA, Coustan DR. The resolution of preeclampsia related thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1991 ; 77 : 692–5.
64. Makkonen N, Harju M, Kirkinen P. Postpartum recovery after severe preeclampsia and HELLP syndrome. J Perinat Med 1996 ; 24 : 641–9.
65. Browning MF, Levy HL, Wilkins-Haug LE, Larson C, Shik VE. Fetal fatty acid oxidation defects and maternal liver disease in pregnancy. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 115–20.
66. Ylitalo K, Vänttinen T, Halmasmäki E, Tyni T. Serious pregnancy complications in a patient with previously undiagnosed carnitine palmitoyltransferase 1 deficiency. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 2060–2.
67. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS, et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, a nd long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. Am J Gastroenterol 1996 ; 91 : 2293–300.
68. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims H, et al. A fetal fatty acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1723–31.
69. Ibdah JA, Yang Z, Bennett MJ. Liver disease in pregnancy and fetal fatty acid oxidation defects. Mol Gen Metabol 2000 ; 71 : 182–9.
70. den Boer ME, Ijist L, Wijburg FA, Oostheim W, van Werkhoven MA, van Pampus MG, et al. Heterozygosity for the common LCHAD mutation (1528g >C) is not a major cause of HELLP syndrome and the prevalence of the mutation in the Dutch population is low. Pediatr Res 2000 ; 48 : 151–4.
71. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. JAMA 2002 ; 228 : 2163–6.
72. Holub M, Bodamer OA, Item C, Mühl A, Pollak A, Stôckler-Ipsiroglu S. Lack of correlation between fatty acid oxidation disorders and haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) syndrome ? Acta Paediatr 2005 ; 94 : 48–52.
73. Wang R, Yang Z, Zhu JM, Wang JL, Yang HX, Wang Q, et al. Screening for G1528C mutation in mitochondrial trifunctional protein gene in pregnant women with severe preeclampsia and new born infant. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2006 ; 41 : 672–5.
74. Mütze S, Ahillen I, Rudnik-Schoeneborn S, Eggermann T, Leeners B, Neumaier-Wagner PM, et al. Neither maternal nor fetal mutation (E474Q) in the alpha-subunit of the trifunctional protein is frequent in pregnancies complicated by HELLP syndrome. J Perinat Med 2007 ; 35 : 76–8.

Chapitre 16

Hématome rétroplacentaire

C. Bohec, M. Collet

Service de gynécologie-obstétrique, CHU de la Cavale-Blanche,
5, boulevard Tanguy-Prigent, 29609 Brest cedex, France

Mots-clés : Hématome rétroplacentaire ; Décollement prématuré d'un placenta normalement inséré

Keywords: Abruptio placentae; Retroplacental hematoma

Résumé

L'hématome rétroplacentaire complique 0,25 à 0,4 % de l'ensemble des grossesses et 4 % des prééclampsies sévères. C'est un accident de survenue brutale et le plus souvent imprévisible dont la symptomatologie clinique est trompeuse : métrorragies isolées, souffrance fœtale ou hypertonie-hypercinésie utérine. Les paramètres cliniques, biologiques et échographiques permettant de suspecter le risque d'hématome rétroplacentaire sont l'hémoconcentration et l'apparition de Notch sur les Dopplers utérins dans les semaines qui précèdent l'accident, et l'élévation des D-dimères et la tachycardie fœtale dans les jours qui précèdent l'accident. Si la césarienne permet de diminuer la mortalité périnatale (20 à 50 %) dans les hématomes rétroplacentaires avec enfant vivant, l'accouchement par voie basse est préconisé dans les hématomes rétroplacentaires avec enfant mort, après correction de l'état de choc hémorragique, des anomalies de l'hémostase et de l'atonie utérine.

Abstract

Abruptio placentae

Retroplacental haematoma (RPH) is a complication affecting 0.25 to 0.4% of all pregnancies and 4% of severe PEs.
It is of acute onset, usually unpredictable and its symptoms are not specific: Isolated metrorrhagia, foetal distress, uterine hypertonicity.
Clinical, biological and sonographic features suggesting a RPH can be early or late. Haemoconcentration and the forming of notches on Doppler examination of the uterus can appear weeks before the event, whereas raised D-Dimers and foetal tachycardia are identified within days of the event.
Although Caesarian section reduces the perinatal death rate by 20 to 50% in a setting of RPH with a live foetus, vaginal delivery is indicated in cases of RPH with fetal demise, following the control of haemorrhagic shock, clotting disorders and uterine hypo-tonicity.

Introduction

L'hématome rétroplacentaire (HRP) est décrit comme le décollement prématuré d'un placenta normalement inséré [1]. La lésion anatomique correspond à un hématome décidual basal, caillot arrondi sur la face maternelle du placenta en regard de la cupule, dépression du placenta associée à un infarcissement sous-jacent. Sa physiopathologie précise n'est pas encore élucidée [2].
De par sa gravité, il représente une cause importante de mortalité et de morbidité périnatale. Il est donc important d'en connaître les facteurs de risque et les éléments diagnostiques afin d'optimiser sa prise en charge.

Épidémiologie

Fréquence

L'HRP complique approximativement 1 % des naissances en France.
Dans la large étude rétrospective suédoise portant sur 894 619 naissances, son incidence peut être estimée à 0,5 % de l'ensemble des grossesses, avec une mortalité périnatale de 20,2 % [3].
Une récente étude prospective (3255 accouchements au Niger) rapporte un taux d'incidence de 3,6 % [4]. De même, il est retrouvé dans 5,1 % des accouchements prématurés [5].

Facteurs de risque

Facteurs de risque connus

Avec la grande prématurité, l'HRP est une cause directe de mort périnatale dans la population des patientes prééclamptiques et éclamptiques [6]. Une série rapporte 4 % d'HRP en cas de PE sévère entre 28 et 34 SA, que l'attitude thérapeutique soit conservatrice ou non [7].
L'HRP complique l'hypertension artérielle chronique (OR = 3,13), la rupture prématurée des membranes (OR = 3,05) et, dans une moindre mesure, la PE et l'éclampsie (OR = 1,73). Les facteurs de risque sont l'antécédent d'HRP (risque multiplié par 10), ainsi que ceux déjà définis pour la PE [8].
En 2007, une étude cas-témoin appariant 400 femmes enceintes avec et sans HRP a retrouvé les facteurs de risque suivants [9] :

- les chorioamniotites sévères à terme sont associées à un fort risque d'HRP;
- le tabac serait associé à des thromboses de la chambre intervilleuse alors que les infarctus placentaires seraient moins fréquents dans les produits d'HRP de fumeuses.

Une méta-analyse récente a analysé les principaux facteurs de risque et la valeur méthodologique des travaux qui les rapportent [10] (tableau 1).
Dans le même esprit, des modèles de prédiction de récidive d'HRP chez les patientes déjà césarisées pour cette raison ont été testés [11], mais leur sensibilité est encore trop faible (12 %) pour une utilisation clinique.

Facteurs de risque possibles

Ils sont nombreux mais retrouvés de manière inconstante; citons la dénutrition, le sexe mâle du fœtus, les traumatismes, la thrombophilie, les dysfibrinogénémies, les hydramnios, l'âge maternel avancé, l'utérus cicatriciel, les métrorragies du 1[er] trimestre, un taux élevé d'α-fœtoprotéine du 2[e] trimestre et la présence de Notch échographique.

Tableau 1.
Principaux facteurs de risque d'HRP (d'après [10]).

Facteurs de risque	Validité des études	Risque relatif
Âge maternel et parité	+	1,1–3,7
Tabac	++	1,4–2,5
Cocaïne et autres drogues	+++	5,0–10,0
Grossesse multiple	++	1,5–3,0
HTA chronique	++	1,5–3,0
Prééclampsie modérée à sévère	++	0,4–4,5
HTA chronique et prééclampsie	+++	7,8
Rupture prématurée des membranes	++	1,8–5,1
Oligoamnios	+	2,5–10,0
Chorioamniotite	++	2,0–2,5
Antécédent d'HRP	+	9

Diagnostic

Clinique

L'HRP survient le plus souvent de façon imprévisible et a un large spectre de traduction clinique allant de l'absence de signes cliniques à la forme massive avec mort fœtale et mise en jeu du pronostic vital maternel.

Forme classique

Dans sa forme classique, l'HRP associe métrorragies de sang noirâtre, douleur abdominale brutale et intense, contracture utérine avec ventre de bois à la palpation, une hauteur utérine augmentée et le plus souvent mort fœtale in utero (MFIU). La protéinurie et l'HTA sont généralement d'emblée présentes mais peuvent apparaître secondairement. Des signes de choc hémorragique sont associés lorsque l'hématome est important. Cette forme classique ne serait présente que dans un tiers des cas [12]. Dans cette forme clinique typique, nécessitant un traitement urgent, la réalisation d'une échographie ne doit pas faire retarder la prise en charge thérapeutique et sera idéalement faite au bloc opératoire juste avant l'intervention pour vérifier la présence d'une activité cardiaque fœtale.

Autres formes cliniques symptomatiques

Pour certains, l'hémorragie ne serait extériorisée que dans 75 % des cas, la douleur abdominale et dorsale dans 66 % des cas et la souffrance fœtale dans 60 % des cas [12]. L'HRP prendrait alors la forme clinique d'une menace d'accouchement prématuré et/ou d'une souffrance fœtale aiguë ou d'une mort fœtale inexpliquée. L'HRP peut être de diagnostic difficile lorsqu'il est associé à un placenta praevia dont il complique l'évolution dans 4 % des cas [1]. Le diagnostic est parfois aidé de l'observation échographique d'une zone anéchogène lenticulaire située au niveau de la plaque basale ou d'un épaississement du placenta. Toutefois, ce signe est inconstant et ne doit pas faire éliminer le diagnostic, notamment à la phase aiguë lors de la constitution de l'hématome.
L'HRP serait la cause de 10 % des accouchements prématurés [13].
Dans les formes les plus graves, une hémorragie massive et un choc hypovolémique pourront être observés.

Le diagnostic d'HRP doit donc être évoqué devant toute métrorragie à partir du 2e trimestre, des douleurs abdominales, un traumatisme récent et toute menace d'accouchement inexpliquée. Les diagnostics différentiels sont le placenta praevia, l'appendicite, les infections urinaires, les simples menaces d'accouchement prématuré, une pathologie ovarienne et une douleur musculaire.
L'HRP peut passer inaperçu lorsqu'il se manifeste par la mise en route du travail obstétrical, volontiers hypercinétique-hypertonique et compliqué d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF).
Cette forme se rencontre volontiers dans les hématomes marginaux. Le diagnostic échographique est d'autant plus difficile que la localisation placentaire est postérieure.
L'HRP peut être secondaire à un traumatisme abdominal. Une étude rétrospective rapporte la survenue d'un seul cas d'HRP à 34 SA parmi la série de 95 cas de traumatisme abdominal. Il est à noter qu'aucun signe prédictif biologique (test de Kleihauer), échographique ni cardiaque fœtal n'avait pu prédire cet HRP [14]. Une série de 30 cas de traumatisme ne retrouve également qu'un cas de MFIU avec HRP [15]. Enfin, une série de 317 traumatismes abdominaux dit « minimes » ne retrouve qu'un cas d'HRP sans que, ni le RCF prolongé, ni le test de Kleihauer, ne soient prédictifs de complications obstétricales [16].
Des formes massives sans hémorragie peuvent parfois se rencontrer. Ces formes cliniques se traduisent par un état de choc, une hauteur utérine excessive et une contracture utérine avec le plus souvent une MFIU. Le pronostic maternel est alors lié aux troubles de la coagulation.

Formes asymptomatiques

Formes révélées lors de l'examen du délivre

Le diagnostic est rétrospectif par l'examen du placenta. L'hématome réalise une cupule sur la plaque basale du placenta. Il est fréquemment associé à des remaniements ischémiques des villosités choriales adjacentes. Il existe une grande disparité d'incidence des HRP constatés entre les cliniciens et les anatomopathologistes, grand nombre d'HRP n'ayant aucune symptomatologie clinique. Le taux d'incidence des HRP serait maximal entre 24 et 26 semaines de grossesse [10].

Découverte fortuite lors d'un examen échographique

L'hématome rétroplacentaire basal apparaît sous la forme d'une collection rétroplacentaire située entre le placenta et le myomètre adhérente à la plaque basale (voir plus loin dans ce chapitre « Place de l'échographie »).
En cas d'hématome décidual marginal, on peut objectiver une languette placentaire décollée qui peut être mobilisée par les parties fœtales qui rentrent en contact avec elle. Le diagnostic différentiel n'est pas toujours facile avec un placenta praevia latéral d'autant que les deux anomalies peuvent être associées. Plus tardivement, la partie du placenta décollée peut se thromboser, se nécroser ou devenir le siège d'une fibrose d'aspect échographique plus échogène.

Classifications

Sur la base de ces disparités cliniques, deux classifications sont proposées [1]. Celle de Page comporte quatre stades :
- stade 0 : diagnostic anatomopathologique sans symptomatologie ;
- stade 1 : forme fruste avec enfant vivant ;
- stade 2 : forme moyenne avec troubles de la coagulation débutants :
- stade 3 : forme grave avec troubles de la coagulation et MFIU.

La classification de Sher comporte trois stades [17] :
- stade I *moyen* avec métrorragie inexpliquée et diagnostic rétrospectif post-partum d'un petit hématome ;

- stade II *intermédiaire* avec hypertonie utérine et enfant vivant ;
- stade III *sévère* avec mort fœtale, subdivisé en :
  - stade IIIa sans coagulopathie,
  - stade IIIb avec coagulopathie.

Prodromes de l'hématome rétroplacentaire ?

Contrairement à l'éclampsie pour laquelle les prodromes sont bien identifiés, il ne semble pas exister d'association prédictive de l'HRP [18,19]. Un travail compare le devenir de 27 grossesses à risque d'HRP en fonction du suivi : alors que 10 décès fœtaux sont observés chez 11 patientes ayant un suivi habituel ou infraliminal, 5 décès surviennent chez les 16 patientes ayant un suivi intensif [20]. Ce suivi intensif des paramètres cliniques, biologiques, et échographiques est réalisé toutes les semaines pendant le dernier mois et tous les jours pendant la dernière semaine. Deux paramètres sont modifiés pendant les deux derniers jours : l'élévation des produits de dégradation du fibrinogène et de la fibrine (PDF) et les accélérations du RCF. Deux anomalies sont présentes dans 60 % des cas dans les semaines qui précédent l'accident : la baisse du volume plasmatique maternel et la présence de Notch sur le Doppler des artères utérines. Dans 30 % des cas, aucun prodrome n'est observé.
Les deux techniques de dosage des produits de dégradation de la fibrine stabilisée (les D-dimères) ont été comparées [21]. Les résultats du test d'agglutination sur latex sont significativement augmentés chez les patientes présentant un HRP (n = 15) par rapport à des patientes poursuivant une grossesse normale, des patientes prééclamptiques et des patientes ayant une rupture prématurée des membranes (n = 46), avec une valeur prédictive positive de 91 % et négative de 48 % [21]. Dans une étude longitudinale de la valeur des D-dimères en méthode, il apparaît que les D-dimères sont deux fois plus élevées dans le groupe développant un HRP entre 32 et 40 SA [22].

Place de l'échographie

Dans la forme classique, l'échographie n'est pas nécessaire au diagnostic mais capitale lorsqu'il existe un doute sur la vitalité fœtale. Elle est alors pratiquée au bloc opératoire juste avant l'intervention.
Le diagnostic échographique du décollement prématuré d'un placenta normalement inséré reste toujours difficile en fin de gestation, notamment dans les localisations placentaires postérieures compte tenu de l'absorption du faisceau ultrasonore par les structures fœtales.
Les images échographiques liées à un HRP dépendent de l'importance et de la localisation du saignement ainsi que du délai entre la survenue du décollement et la réalisation de l'examen échographique. L'hématome récent apparaît sous forme d'une collection d'aspect liquidien située entre le placenta et le myomètre, soulevant la plaque basale placentaire. Il est peu échogène et ne doit pas être confondu avec les sinus veineux de l'espace chorio-décidual. Plus ancien, son échostructure est inhomogène avec des plages plus échogènes, ses contours sont assez nets, le soulèvement de la plaque basale est généralement évident. Le diagnostic n'est parfois évoqué que sur l'épaississement anormal d'une zone placentaire comportant une accentuation de l'échogénicité localisée au niveau de la plaque basale. La valeur prédictive positive de l'échographie varie de 88 à 25 % [10] selon la performance du matériel et des opérateurs.

Étude du rythme cardiaque fœtal

Dans la série d'Uzan et al., une accélération du RCF survenant dans les 2 j précédant l'HRP était le seul signe clinique prédictif retrouvé [20].

Un groupe de 69 patientes présentant une PE sévère compliquée d'HRP a été comparé un groupe contrôle de patientes prééclamptiques indemnes d'HRP. La seule différence a été la fréquence des décélérations tardives (58 % en cas d'HRP vs 32 %) [23]. Un autre travail regroupe toutes les anomalies du rythme (décélération prolongée ou précoce ou encore accélérations) et constate leur présence chez 70 % des 198 HRP observés [24].

Biologie

La biologie est peu informative.
Un test de Kleihauer comptant le nombre d'hématies fœtales circulant dans le sang maternel est souvent réalisé devant la suspicion d'un HRP. Malheureusement, ce test n'est ni sensible ni spécifique [25]. Il guide cependant le dosage des immunoglobulines anti-D dans la prévention de l'allo-immunisation rhésus chez les femmes de rhésus négatif.
Depuis 1989 et le travail sur les PDF [20], peu d'équipes ont étudié de façon prédictive les autres modifications biologiques précédant un HRP.

Pronostic et complications

Le pronostic maternel est uniquement lié à la sévérité du décollement. Les risques maternels sont la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), l'insuffisance rénale, l'hémorragie de la délivrance voire le décès.
Le risque fœtal est à la fois lié à l'importance du décollement et au terme auquel celui-ci survient. La mortalité périnatale serait de $119 \cdot 10^{-3}$ parmi les grossesses compliquées d'HRP [18].
Une étude a comparé la morbidité maternelle selon que le fœtus est encore vivant ou décédé à l'admission. Dans le second cas, les mères étaient plus à risque de CIVD, d'insuffisance rénale et de syndrome de détresse respiratoire aiguë [26]. Une revue de la littérature récente insiste sur le fait que le succès de la correction de la CIVD dépend plus du traitement étiologique de la CIVD que de la correction des déficits de facteurs de la coagulation [27].
L'insuffisance rénale complique habituellement les HRP associés à des PE sévères [28]. Le recours à la dialyse est rare : seulement 10 % des patientes d'une série de 89 présentant une insuffisance rénale compliquant une PE ont nécessité une dialyse de courte durée. Les facteurs de risque en étaient soit un HRP (30 % des cas) soit un HELLP syndrome [29].

Prise en charge

Obstétricale immédiate

La prise en charge obstétricale immédiate dépend à la fois du terme de la grossesse, de la vitalité fœtale et du degré des complications maternelles. La gestion se fait le plus souvent au cas par cas. Cependant, d'après Oyelese et Ananth [10], un algorithme de cette prise en charge peut être proposé (figure 1).
Les anomalies biologiques et les atteintes cliniques associées aux hématomes rétroplacentaires de faible importance et paucisymptomatiques sont résolutives spontanément avec l'accouchement et l'expulsion du placenta.
Il y a consensus pour reconnaître que la césarienne est la voie d'accouchement la plus adaptée à l'HRP avec enfant vivant [30,31]. Celle-ci doit être réalisée sans délai puisque la diminution du temps d'extraction de 30 à 20 min s'accompagne d'une diminution significative de la morbidité néonatale [32]. L'HRP est un facteur de risque indépendant de mortalité périnatale (OR = 3,0, IC : 2,1–4,1) malgré sa fréquente association à d'autres facteurs de risque tels que la prématurité ou le retard de croissance [5]. Après

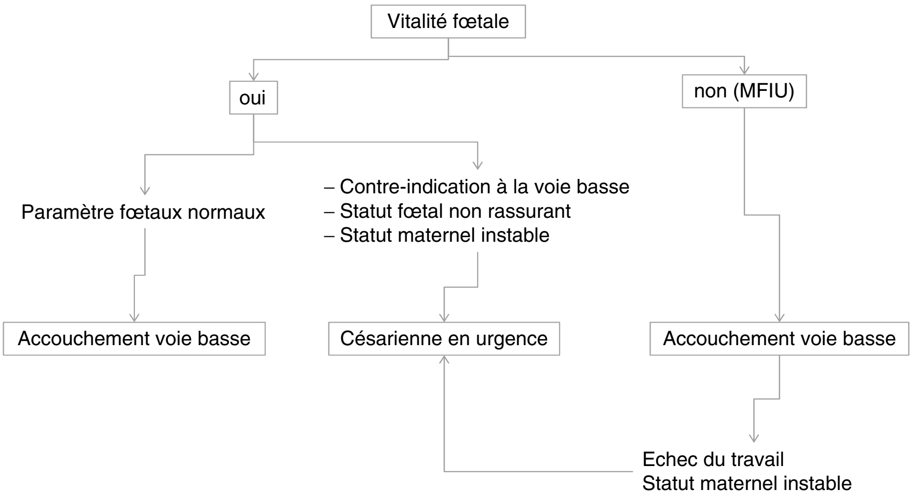


Figure 1. Algorithme de prise en charge d'une patiente avec hématome rétroplacentaire.

l'expulsion, la surveillance maternelle sera attentive à la bonne rétraction utérine, à l'absence de métrorragie abondante et à la diurèse. Tout signe biologique de coagulopathie doit rapidement être corrigé.

Prise en charge de l'hématome rétroplacentaire de stade IIIb

L'HRP de stade IIIb associe le décès fœtal, le choc hémorragique et les troubles de l'hémostase [17]. L'accouchement par voie basse est préconisé pour éviter l'hystérotomie dans des circonstances à risque hémorragique [1]. L'apoplexie utérine ou utérus de Couvelaire décrit l'extravasation sanguine dans le myomètre, donnant une couleur violacée à l'utérus.

L'importance du choc hémorragique ne doit pas être sous-estimée. L'utérus distendu peut en effet être le siège d'un volume d'hémorragie de plus de 4 l. La correction rapide de la volémie est obtenue grâce à la perfusion de cristalloïdes à concurrence de 1500 à 3000 ml puis de gélatines ou d'amidons, associés à la transfusion sanguine. L'apport de concentrés érythrocytaires, au mieux phénotypés et déleucocytés, est réalisé avec un objectif de maintien de l'hémoglobine à 10 g/dl tant que le processus hémorragique n'est pas contrôlé.

Les troubles de l'hémostase se caractérisent par une CIVD avec fibrinolyse réactionnelle prédominante. Plusieurs mécanismes sont évoqués : consommation locale intra-utérine du fibrinogène par coagulation extravasculaire, coagulopathie disséminée par libération massive de facteur tissulaire ou libération d'activateurs de la fibrinolyse placentaire (t-PA) [17]. La contracture utérine et l'ischémie associée joueraient un rôle protecteur pour le reste de l'organisme maternel vis-à-vis de cette libération massive de t-PA. Les produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène sont incriminés dans la genèse de l'hypocoagulabilité et de l'atonie utérine parfois constatée. Cette atonie utérine serait responsable du défaut de progression du travail pendant l'accouchement par voie basse et de l'hémorragie parfois incontrôlable qui peut suivre l'accouchement ou la césarienne; elle n'est pas sensible aux ocytociques [17]. L'objectif est de rendre le sang coagulable au moment de la délivrance. Il faut obtenir et maintenir un taux de fibrinogène supérieur à 1 g/l. Ceci peut être réalisé par plusieurs protocoles dont aucun n'a fait la preuve de sa supériorité :

- perfusion de plasma frais congelé et de culots plaquettaires ;
- perfusion de 0,1g/kg de fibrinogène ;
- le facteur VII activé recombinant (NovoSeven®) est en cours d'évaluation mais doit être discuté lors des CIVD massives puisque deux publications en obstétrique rapportent des succès après embolie amniotique ou hémorragie sévère de la délivrance [33,34].

La pérennisation de la CIVD après l'évacuation utérine ou l'état de choc hémorragique peut être associée à une défaillance multiviscérale rendant compte des complications rénales, hépatiques ou neurologiques et des cas de décès maternels qui concernent 7 % des morts maternelles par hémorragies [33].

Bilan à réaliser à la visite post-partum

La visite post-partum est souvent l'occasion d'évaluer le retentissement psychologique d'une telle complication de la grossesse. La question de l'étiologie de l'HRP est souvent abordée.

En cas d'absence de cause évidente, tel un traumatisme abdominal ou l'usage de cocaïne, un bilan de thrombophilie peut être prescrit recherchant :

- une mutation du facteur V et/ou du gène de la prothrombine ;
- un déficit en antithrombine ;
- un déficit en protéine S ;
- un déficit en protéine C ;
- une hyperhomocystéinémie ;
- la présence d'anticorps antilupiques et antiphospholipides.

La recherche d'une mutation du gène de la MTHFR 677C→T ou 1298A→C n'est pas utile [35].

Surveillance et thérapeutique lors de la grossesse suivante

La surveillance et la thérapeutique d'une grossesse ultérieure dépendent idéalement des données étiologiques recueillies lors de la consultation préconceptionnelle qui apparaît indispensable (données d'interrogatoire, étude anatomopathologique du placenta, bilan de thrombophilie si celui-ci a été demandé).

Les facteurs de risque connus doivent être écartés (addiction).

En cas d'hyperhomocystéinémie, un traitement par vitamine B12 est débuté dès le début de la grossesse.

En cas de thrombophilie diagnostiquée, un traitement préventif par aspirine et héparine de bas poids moléculaire sera instauré sachant que la mutation du facteur V Leiden est associée à un risque accru d'HRP [36].

Dans la littérature, il n'y a pas de recommandation sur la nécessité d'hospitaliser les patientes ni un terme conseillé de déclenchement. Néanmoins, il est d'usage de rapprocher la surveillance aux alentours du terme de l'évènement précédent.

La surveillance tensionnelle doit être régulière dès le 2e trimestre ; la surveillance de la croissance fœtale est faite par une échographie mensuelle en seconde partie de grossesse.

Selon des données récentes, l'index de pulsatilité de l'artère utérine au 1er trimestre serait un facteur prédictif indépendant d'HRP (OR = 8,5, IC : 2–26) [37] et l'apport d'antioxydants entre 12 et 19 SA ne réduit pas le risque d'HRP [38].

Conclusion

L'HRP est une cause importante de mortalité périnatale et de morbidité maternelle. Il complique 4 % des PE sévères. C'est un accident de survenue brutale et le plus sou-

vent imprévisible dont le diagnostic est parfois difficile. Les paramètres cliniques, biologiques et échographiques permettant de suspecter le risque d'HRP sont l'hémoconcentration et l'apparition de Notch sur les Dopplers utérins dans les semaines qui précédent l'accident et l'élévation des D-dimères et la tachycardie fœtale dans les jours qui précédent l'accident.

🕮 Références

Base de données : PubMed
Période d'interrogation : 2000–2008

1. Uzan M HB, Uzan S. Hématome rétroplacentaire. Encycl Med Chir (Elsevier, Paris). 1995 ; 507-1-A-10 : 8.
2. Wicherek L, Galazka K, Lazar A. RCAS1 decidual immunoreactivity during placental abruption : immune cell presence and activity. Am J Reprod Immunol 2007 ; 58 : 46–55.
3. Karegard M, Gennser G. Incidence and recurrence rate of abruptio placentae in Sweden. Obstet Gynecol 1986 ; 67 : 523–8.
4. Nayama M, Tamakloe-Azamesu D, Garba M, Idi N, Djibril B, Kamaye M, et al. Abruptio placentae. Management in a reference Nigerien maternity. Prospective study about 118 cases during one year. Gynecol Obstet Fertil 2007 ; 35 : 975–81.
5. Sheiner E, Shoham-Vardi I, Hadar A, Hallak M, Hackmon R, Mazor M. Incidence, obstetric risk factors and pregnancy outcome of preterm placental abruption : a retrospective analysis. J Matern Fetal Neonatal Med 2002 ; 11 : 34–9.
6. Sibai BM. Eclampsia. VI. Maternal-perinatal outcome in 254 consecutive cases. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 1049–55.
7. Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks'gestation : a randomized controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 818–22.
8. Ananth CV, Savitz DA, Williams MA. Placental abruption and its association with hypertension and prolonged rupture of membranes : a methodologic review and meta-analysis. Obstet Gynecol 1996 ; 88 : 309–18.
9. Kaminsky LM, Ananth CV, Prasad V, Nath C, Vintzileos AM. The influence of maternal cigarette smoking on placental pathology in pregnancies complicated by abruption. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 275 e1–5.
10. Oyelese Y, Ananth CV. Placental abruption. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 1005–16.
11. Odibo AO, Cahill AG, Stamilio DM, Stevens EJ, Peipert JF, Macones GA. Predicting placental abruption and previa in women with a previous cesarean delivery. Am J Perinatol 2007 ; 24 : 299–305.
12. Hurd WW, Miodovnik M, Hertzberg V, Lavin JP. Selective management of abruptio placentae : a prospective study. Obstet Gynecol 1983 ; 61 : 467–73.
13. Ananth CV, Berkowitz GS, Savitz DA, Lapinski RH. Placental abruption and adverse perinatal outcomes. Jama 1999 ; 282 : 1646–51.
14. Barre M, Winer N, Caroit Y, Boog G, Philippe HJ. Abdominal trauma during pregnancy : Pertinence of monitoring elements. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2006 ; 35 : 673–7.
15. Metz TD, Abbott JT. Uterine trauma in pregnancy after motor vehicle crashes with airbag deployment : A 30-case series. J Trauma 2006 ; 61 : 658–61.
16. Cahill AG, Bastek JA, Stamilio DM, Odibo AO, Stevens E, Macones GA. Minor trauma in pregnancy - is the evaluation unwarranted ? Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 : 208 e1–5.
17. Sher G, Statland BE. Abruptio placentae with coagulopathy : a rational basis for management. Clin Obstet Gynecol 1985 ; 28 : 15–23.
18. Ananth CV, Wilcox AJ. Placental abruption and perinatal mortality in the United States. Am J Epidemiol 2001 ; 153 : 332–7.
19. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia : analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1322–9.
20. Uzan S, Uzan M, Beaufils M, Sfar R. Compared course of clinical, biologic, echographic and speedometric parameters in retroplancetal hematoma. Arch Mal Coeur Vaiss 1989 ; 82 : 1063–8.
21. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. A rapid test for abruptio placentae : evaluation of a D-dimer latex agglutination slide test. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 265–9.
22. Nolan TE, Smith RP, Devoe LD. Maternal plasma D-dimer levels in normal and complicated pregnancies. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 235–8.
23. Odendaal HJ, Hall DR, Grove D. Risk factors for and perinatal mortality of abruptio placentae in patients hospitalised for early onset severe pre-eclampsia - a case controlled study. J Obstet Gynaecol 2000 ; 20 : 358–64.
24. Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 : 700–5.

25. Emery CL, Morway LF, Chung-Park M, Wyatt-Ashmead J, Sawady J, Beddow TD. The Kleihauer-Betke test. Clinical utility, indication, and correlation in patients with placental abruption and cocaine use. Arch Pathol Lab Med 1995 ; 119 : 1032–7.
26. Witlin AG, Sibai BM. Perinatal and maternal outcome following abruptio placentae. Hypertens Pregnancy 2001 ; 20 : 195–203.
27. Letsky EA. Disseminated intravascular coagulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001 ; 15 : 623–44.
28. Jenkins SM, Head BB, Hauth JC. Severe preeclampsia at <25 weeks of gestation : maternal and neonatal outcomes. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 790–5.
29. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 253–6.
30. Okonofua FE, Olatunbosun OA. Cesarean versus vaginal delivery in abruptio placentae associated with live fetuses. Int J Gynaecol Obstet 1985 ; 23 : 471–4.
31. Sholl JS. Abruptio placentae : clinical management in nonacute cases. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 40–51.
32. Kayani SI, Walkinshaw SA, Preston C. Pregnancy outcome in severe placental abruption. BJOG 2003 ; 110 : 679–83.
33. Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. Anesthesiol Clin 2008 ; 26 : 53–66.
34. Pepas LP, Arif-Adib M, Kadir RA. Factor VIIa in puerperal hemorrhage with disseminated intravascular coagulation. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 757–61.
35. Ananth CV, Elsasser DA, Kinzler WL, Peltier MR, Getahun D, Leclerc D, et al. Polymorphisms in methionine synthase reductase and betaine-homocysteine S-methyltransferase genes : risk of placental abruption. Mol Genet Metab 2007 ; 91 : 104–10.
36. Kist WJ, Janssen NG, Kalk JJ, Hague WM, Dekker GA, de Vries JI. Thrombophilias and adverse pregnancy outcome - A confounded problem ! Thromb Haemost 2008 ; 99 : 77–85.
37. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Basayiannis K, Benardis P, Haidopoulos D, et al. Screening for preeclampsia and small for gestational age fetuses at the 11–14 weeks scan by uterine artery Dopplers. Acta Obstet Gynecol Scand 2007 ; 86 : 530–4.
38. Spinnato JA 2nd, Freire S, Pinto ESJL, Cunha Rudge MV, Martins-Costa S, Koch MA, et al. Antioxidant therapy to prevent preeclampsia : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007 ; 110 : 1311–8.

Chapitre 17

Hémostase et prééclampsie

A.-S. Ducloy-Bouthors

Clinique d'anesthésie-réanimation, maternité Jeanne-de-Flandre,
2, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille cedex, France

Mots-clés : Hémostase et grossesse ; Troubles de l'hémostase et prééclampsie ; CIVD ; Hématome rétroplacentaire ; Thrombophilie ; Thrombopénie ; Retard de croissance intra-utérin ; HELLP syndrome

Keywords: Clotting diseases and preeclampsia; DIC; Abruptio placenta; Thrombophilia; Thrombocytopenia; IUGR

Résumé

Les anomalies de l'hémostase de la PE sont associées aux formes sévères, précoces et compliquées de la maladie.
L'état d'activation pathologique de l'hémostase compensé, associé à une thrombopénie de moins de 150 000 éléments par mm^3, concerne 25 à 50 % des PE sévères. Les marqueurs de l'activation plaquettaire et endothéliale sont l'élévation précoce de la fibronectine, la thrombopénie et l'augmentation du turn-over plaquettaire. L'excès de la formation de thrombine est compensé par les inhibiteurs physiologiques avec augmentation du taux de complexes thrombine-antithrombine (TAT), qui est le marqueur le plus discriminant de la PE par rapport à la grossesse normale, et baisse d'activité de l'antithrombine.
Une hypofibrinolyse relative placentaire semble contribuer à l'état prothrombotique. La part de l'activation érythrocytaire et leucocytaire dans la genèse de l'état d'activation pathologique de la coagulation est soulignée dans le cadre de la réponse maternelle inflammatoire systémique.
L'état d'activation pathologique de la coagulation peut décompenser sur le mode thrombotique soit par dépassement des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, soit par défaut des ces inhibiteurs dans le cadre d'une thrombophilie, en particulier si les déficits sont combinés. Cette CIVD dite chronique ou syndrome de microthrombose s'accompagne alors de signes cliniques dans l'unité fœtoplacentaire (retard de croissance intra-utérin, mort fœtale in utero), et/ou au niveau de l'organisme maternel (insuffisance rénale, HELLP syndrome, éclampsie).
Cet ensemble d'anomalies de l'hémostase est un phénomène dynamique, variable dans le temps parfois à l'échelle horaire, et nécessite des bilans biologiques répétés.
Le traitement des anomalies de l'hémostase de la PE se résume actuellement à l'évacuation utérine. La meilleure compréhension de leur pathogénie, leur détection précoce et la sélection des patientes à risque pourraient permettre d'envisager des perspectives préventives ou thérapeutiques.

Prise en charge multidisciplinaire de la prééclampsie

Abstract

Clotting disorders and preeclampsia

Clotting disorders are associated with the severe, early and complicated forms of PE.

Compensated hypercoagulability states associated with a thrombocytopenia (PLT <150k/mm$^{3)}$ affect 25 to 50% of severe PE patients.

Laboratory markers of platelet and endothelial activation are the early increase of fibronectin levels, the worsening of the thrombocytopenia and the raised platelet turnover.

The excessive thrombin formation is physiologically compensated by a rise in thrombin-antithrombin (TAT) complex levels, which is the most specific marker of a PE pregnancy, and a decrease in anti-thrombin (AT) activity.

The placenta induced depression of the fibrinolysis appears to contribute towards the hypercoagulable state.

The etiological importance of the erythrocyte and leucocyte activation with regards to the abnormal clotting activation is highlighted in the setting of maternal systematic inflammatory disease.

The state of compensated coagulopathy found in the PE patient can suffer a pro-coagulatory imbalance because of a quantitative, or a qualitative failure (i.e. thrombophilia) of the physiological coagulation inhibitors, or a combination of both.

This disseminated intravascular coagulation, qualified as chronic, is associated with clinically evident signs of fœto-placental unit impairment (i.e. IUGR, foetal death) with or without systemic repercussions in the mother (i.e. renal failure, HELLP syndrome, eclampsia)

This set of haemostatic disturbances found in the PE patient is a dynamic phenomenon, which can evolve by the hour therefore requires frequent laboratory investigations.

Delivery remains the only curative treatment for these haemostatic disturbances.

A better understanding of the aetiology of DIC in PE, an early detection method and a specific identification of the at-risk patients could allow prophylactic and curative treatment.

Introduction

Les anomalies de l'hémostase de la prééclampsie (PE) sont associées aux formes sévères, précoces et compliquées de la maladie. Les études anciennes analysent les modifications de chaque étape de l'hémostase sur des populations peu comparables en termes de gravité. Ceci rend difficile l'interprétation et la reproductibilité de ces travaux. Certaines anomalies semblent confirmées par l'ensemble des études, comme l'activation plaquettaire ou l'activation excessive de la coagulation plasmatique. D'autres semblent se rapporter à des stades plus graves de la maladie.

La synthèse de ces travaux permet d'intégrer l'ensemble des anomalies observées ainsi que le concept nouveau de thrombophilie et sa liaison possible avec la pathologie. Dans un premier temps nous décrirons les modifications gravidiques de l'hémostase, dans un deuxième temps l'activation pathologique de l'hémostase rencontrée dans la PE qui correspond à un stade d'excès d'hypercoagulabilité compensée, puis dans un troisième temps le stade d'excès d'hypercoagulabilité décompensée associée à la symptomatologie clinique de microthromboses, et enfin le stade rare de complications hémorragiques de la CIVD hémorragique.

Physiologie de l'hémostase normale (figures 1–3)

État de veille : équilibre coagulolytique et vasodilatateur

À l'état de veille, en l'absence de lésion vasculaire, l'endothélium qui tapisse la paroi interne des vaisseaux assure la fluidité du sang. Il est coagulolytique et vasodilatateur [1–4]. Les plaquettes au repos n'adhèrent aux molécules adhésives comme la fibronectine que par des récepteurs peu spécifiques.

L'endothélium est l'organe des trois systèmes majeurs d'inhibition naturelle de la cascade de la coagulation plasmatique : le système de l'antithrombine, le système de la protéine C et protéine S, et le système du TFPI ou inhibiteur de la voie du facteur tissulaire. L'endothélium fixe l'antithrombine au niveau des héparane-sulfates. L'endothélium porte la thrombomoduline qui, lorsqu'elle est activée par la thrombine, est l'enzyme d'activation de la protéine C. La protéine C activée clive, en présence de protéine S, le facteur V activé sur ses arginines, modulant ainsi la réponse procoagulante. L'endothélium sécrète le TFPI qui se lie au complexe facteur tissulaire-facteur VII activé et limite son activation du facteur X.

L'endothélium est vasodilatateur. Il sécrète l'*endothelium-derived relaxing factor* (EDRF), identifié au monoxyde d'azote (NO), qui relaxe le muscle lisse vasculaire in situ et la prostacycline PGI_2 vasodilatatrice.

L'endothélium est impliqué dans l'équilibre fibrinolyse-antifibrinolyse, puisqu'il sécrète à la fois l'activateur du plasminogène tissulaire (t-PA) et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1).

La cascade de l'hémostase et la prééclampsie

A. Hémostase physiologique

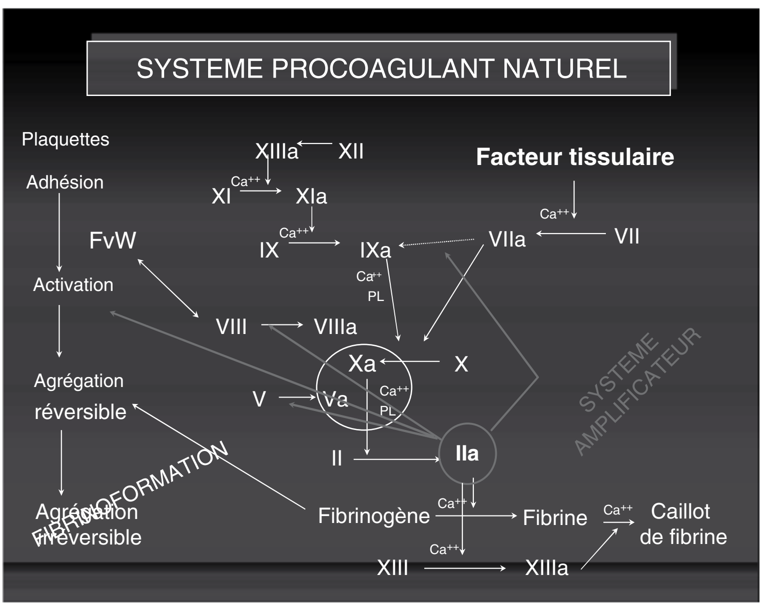


Figure 1.

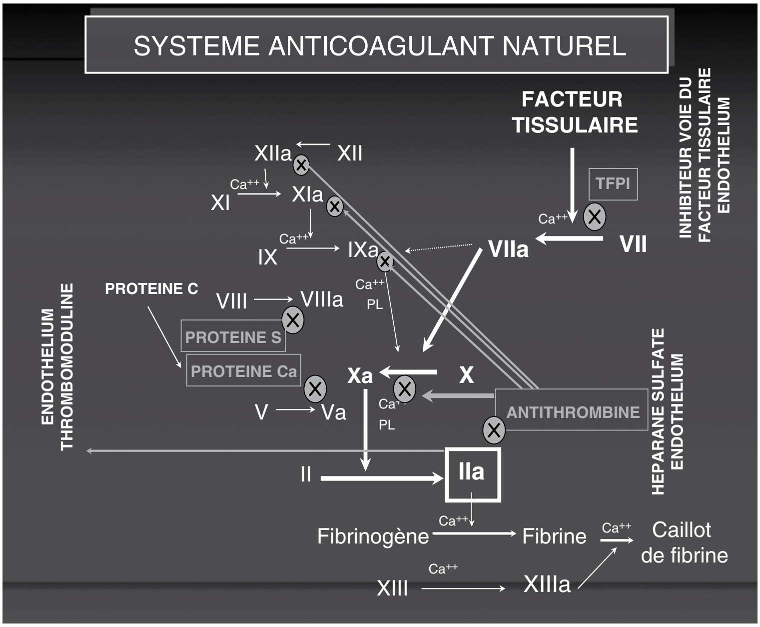


Figure 2.

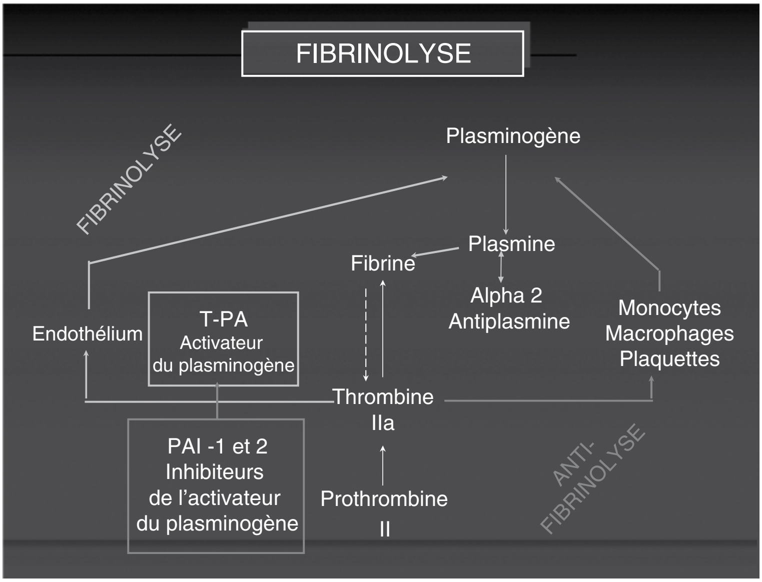


Figure 3.

Activation physiologique de l'hémostase : réponse hémostatique et vasoconstrictrice normale

En présence d'une lésion vasculaire, le sous-endothélium est mis à nu. Le sous-endothélium est procoagulant et vasoconstricteur [1–4]. Il est le site d'adhésion plaquettaire. Il contient les corps de Weibel-Palade stockant le facteur Willebrand, première des molécules adhésives plaquettaires, ainsi que la fibronectine et la laminine. Il expose le facteur tissulaire qui active le facteur VII, formant un complexe qui, en présence de phospholipides plaquettaires, déclenche l'activation de la cascade de la coagulation plasmatique pour aboutir à la formation de thrombine (facteur II activé).
La thrombine est l'enzyme clé de la coagulation puisqu'elle autoactive sa formation par un système amplificateur : elle active les facteurs IX, VIII et V, entretenant la cascade permettant sa formation. Elle clive le fibrinogène en monomères de fibrine (fibrine I) qui sont stabilisés, en présence de facteur XIII activé, en polymères de fibrine (fibrine II). Les polymères de fibrine et le fibrinogène adhèrent aux plaquettes et au sous-endothélium par le complexe thrombospondine-intégrine GPIIb-IIIa.
La thrombine est le principal facteur d'activation plaquettaire. Les plaquettes, sous son action, vont exprimer leurs intégrines (GPI, GPIIb-IIIa) et dégranuler leurs granules α, sécrétant l'ADP et le facteur 4 plaquettaire, qui vont activer les plaquettes voisines. Les plaquettes activées expriment leurs phospholipides membranaires (PL), cofacteurs d'activation de la coagulation plasmatique. Elles sécrètent le thromboxane A2 qui est un puissant agent vasoconstricteur. Cette réaction in situ immédiate et autoamplifiée permet le colmatage rapide de la brèche vasculaire et l'arrêt du saignement.
Cette réaction hémostatique normale est limitée à la zone lésée par la thrombine et la fibrinolyse. La thrombine se lie à son inhibiteur naturel, l'antithrombine, formant des complexes thrombine-antithrombine (TAT) et active la thrombomoduline endothéliale qui active le système inhibiteur de la protéine C-protéine S. Elle est intégrée dans le thrombus. La fibrine est l'activateur principal de la fibrinolyse. Le plasminogène est incorporé durant la polymérisation de la fibrine et son activation est facilitée par la liaison du t-PA endothélial à la fibrine. La fibrine partiellement dégradée par la plasmine fixe plus de plasminogène que la fibrine native, autoentretenant la lyse localisée du caillot. La lyse prématurée du caillot est cependant prévenue par l'incorporation dans le caillot d'une certaine quantité d'inhibiteurs (PAI). La protéolyse du fibrinogène et de la fibrine génère des produits de dégradation (PDF), dont les D-dimères et les X-oligomères qui sont spécifiques de la protéolyse de la fibrine stabilisée.

Activation physiologique gravidique de la coagulation : état d'hypercoagulabilité

La grossesse normale se caractérise par un état d'hypercoagulabilité dont le rôle est de permettre l'arrêt de l'hémorragie lors de la délivrance [5–15] (figures 4–6).
Cet état d'hypercoagulabilité est le résultat d'une activation endothéliale et de l'hémostase primaire, d'une activation de la coagulation plasmatique par augmentation des facteurs (facteurs Willebrand, VIII, V, VII, X, II, et fibrinogène) associée à une baisse d'activité des inhibiteurs physiologiques (diminution de l'antithrombine et de la protéine S), et par une diminution de l'activité fibrinolytique (diminution du

La cascade de l'hémostase et la prééclampsie

B. Modifications gravidiques

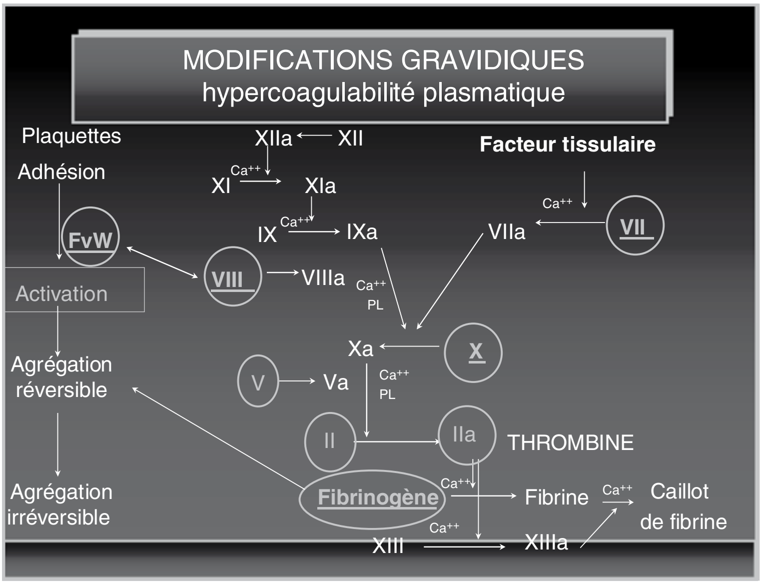


Figure 4.

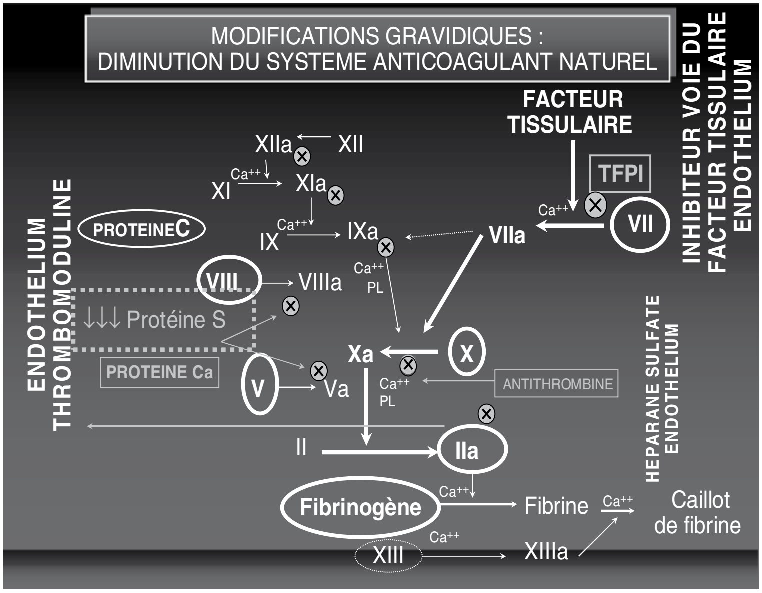


Figure 5.

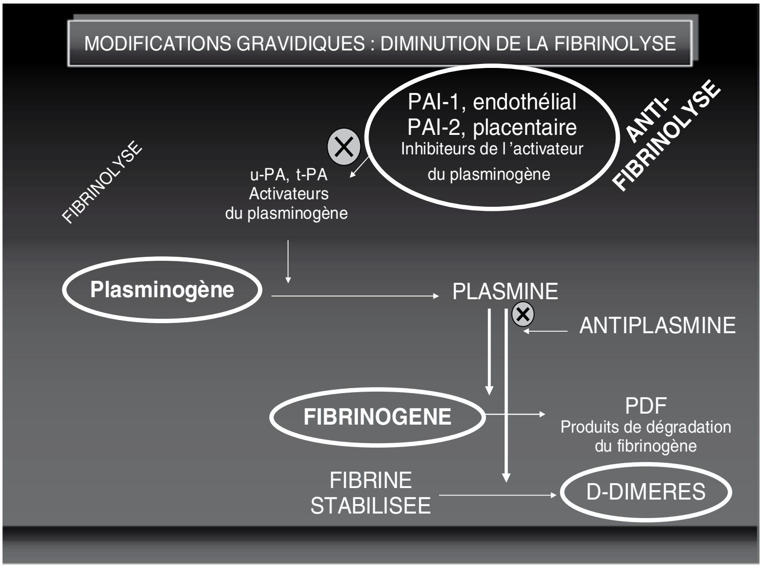


Figure 6.

t-PA, augmentation du PAI-1 endothélial et présence de PAI-2 placentaire). Le placenta se comporte comme un organe endothélial et antifibrinolytique. Il est le siège d'une expression trophoblastique exagérée du facteur tissulaire et réduite du TFPI.
Ces modifications de l'hémostase s'intensifient progressivement pendant la grossesse pour atteindre leur maximum avant l'accouchement. Après l'accouchement, la numération plaquettaire se normalise dans les 12 h, alors que les taux plasmatiques de facteur VIII et de fibrinogène diminuent légèrement pendant le travail et l'expulsion pour augmenter de nouveau après la délivrance. L'activité fibrinolytique se normalise dans les 30 min qui suivent la délivrance, probablement par disparition du PAI-2 placentaire. Les taux d'antithrombine et de protéine S sont très bas après l'accouchement. Les taux des facteurs de la coagulation se normalisent en 3 à 6 semaines.

Hémostase et prééclampsie

Les paramètres d'hémostase des PE modérées semblent similaires à l'état d'hypercoagulabilité normale de fin de grossesse (figures 7–9). Redman et al. et Bretelle et al. suggèrent que l'endothéliopathie de la PE puisse être une partie d'une réaction inflammatoire intravasculaire généralisée incluant l'activation leucocytaire, érythrocytaire, plaquettaire et des systèmes du complément et de la coagulation [16,17]. Redman et Sargent caractérisent cet état inflammatoire comme un niveau excessif d'adaptation physiologique à la grossesse [18]. Ceci explique que les variations des marqueurs sériques de l'inflammation (CRP, IL-6, IL-10, TNFα) et l'activation du complément ne soient pas uniformément rapportées [19].

La cascade de l'hémostase et la prééclampsie

C. Prééclampsie modérée

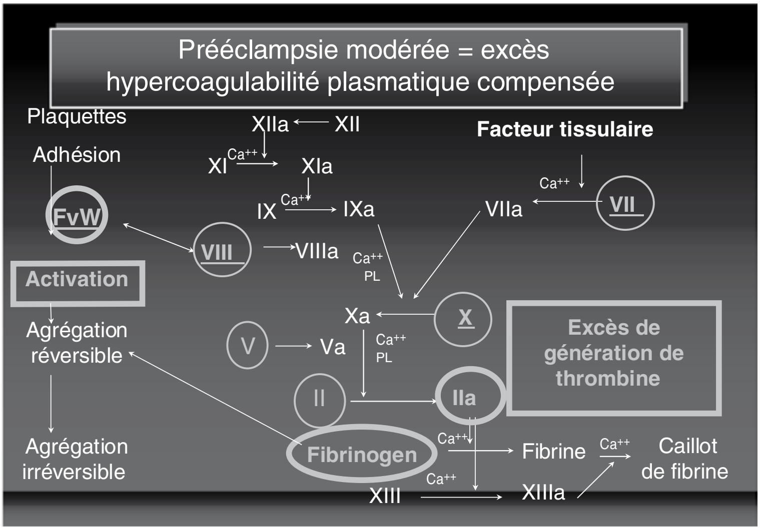


Figure 7.

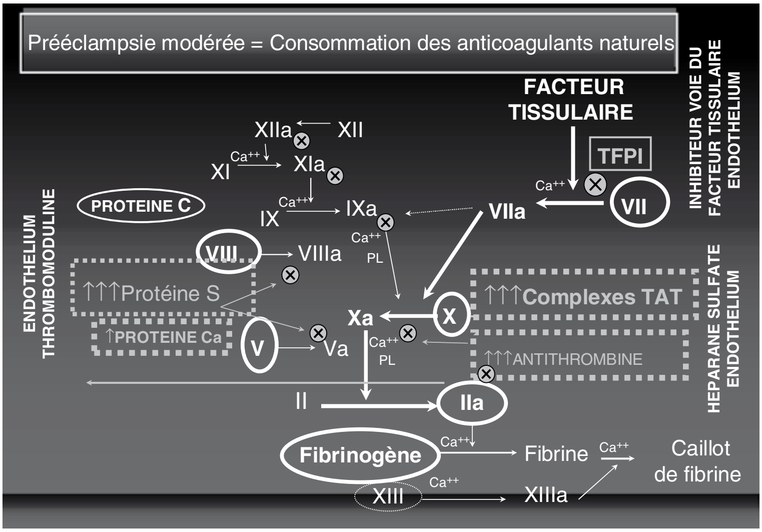


Figure 8.

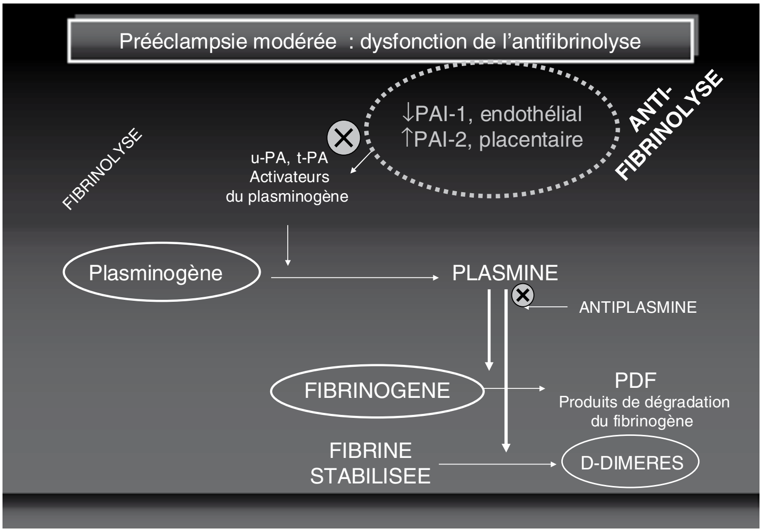


Figure 9.

Parmi les PE sévères (figures 10–12), certaines vont développer un état d'activation pathologique de l'hémostase (tableau 1). Si on se réfère à l'incidence de la thrombopénie, on peut considérer que 25–50 % des PE sévères présentent un état d'excès de l'hypercoagulabilité gravidique compensé par les inhibiteurs physiologiques de la

La cascade de l'hémostase et la prééclampsie

D. Prééclampsie décompensée

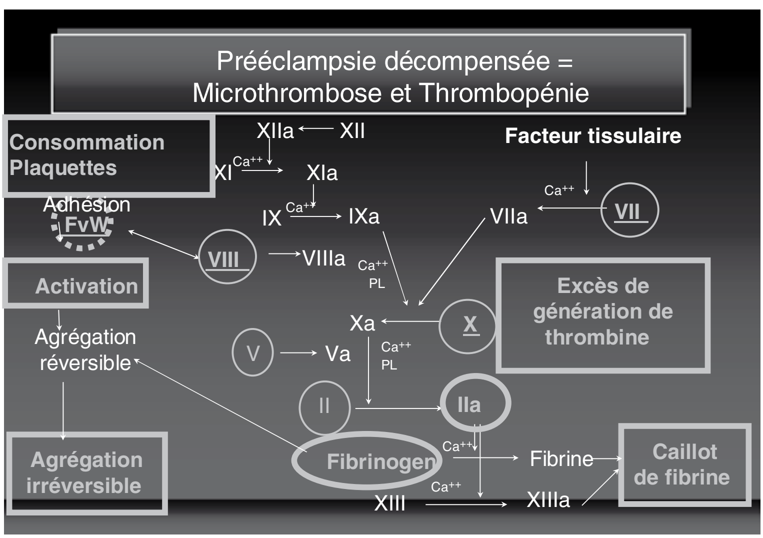


Figure 10.

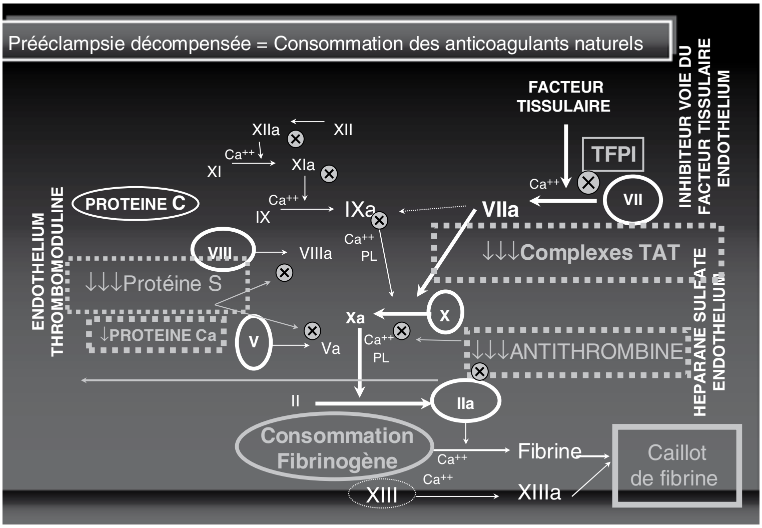


Figure 11.

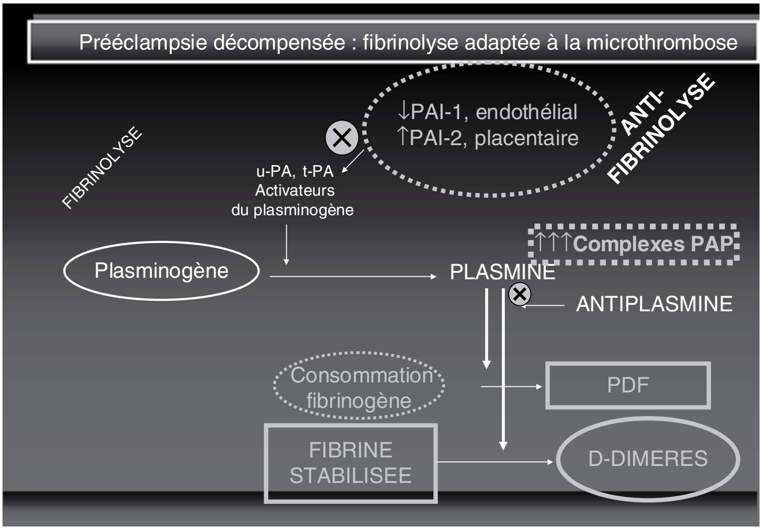


Figure 12.

coagulation [20]. Certaines vont décompenser cet excès d'hypercoagulabilité sur le mode thrombotique soit par dépassement des inhibiteurs physiologiques de la coagulation, soit par défaut des ces inhibiteurs dans le cadre d'une thrombophilie. Cette CIVD dite chronique s'accompagne alors de signes cliniques dans l'unité fœtoplacentaire, et/ou au niveau de l'organisme maternel [21]. Enfin, dans des circonstances pathologiques comme l'hématome rétroplacentaire (HRP), la CIVD évolue sur le mode hémorragique par consommation des facteurs de la coagulation ou fibrinolyse excessive [22].

Cet ensemble d'anomalies de l'hémostase est un phénomène dynamique, variable dans le temps, parfois à l'échelle horaire.

Tableau 1
Activation pathologique de l'hémostase dans la prééclampsie.

Marqueurs	**Valeur femme non enceinte**	**Valeur femme enceinte**	**Prééclampsie sévère sans RCIU ni signe de souffrance viscérale**	**Prééclampsie sévère avec RCIU ou signes d'ischémie viscérale**	**CIVD hémorragique et fibrinolytique**
	Activation physiologique de la coagulation sur lésion vasculaire	Activation physiologique gravidique	Activation pathologique de la coagulation compensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée	Activation pathologique de la coagulation décompensée et dépassée
	Endothélium coagulolytique vasodilatateur, sous-endothélium hémostatique vasospastique	Augmentation des facteurs de coagulation compensée par les inhibiteurs physiologiques, diminution de la fibrinolyse	Lésion endothéliale, activation plaquettaire, excès de formation de thrombine compensée par les inhibiteurs physiologiques	Défaut (thrombophilie) ou dépassement des inhibiteurs physiologiques, microthrombose, microangiopathie, vasospasme, micro-ischémie	Consommation des facteurs de coagulation, excès de fibrinolyse, micro- et macro-hémorragies
Numération plaquettaire (/mm^3)	150–450 000	100–300 000	80–300 000	20–150 000	20–150 000
TP (%)	70–100	80–100	90–100	90–100	20–60
TCA (s)	< 40	< 40	< 40	25–32	> 40
Fibrinogène (g/l)	2–4	3–4,5	3,5–5	4–5,5	< 3
PDF (µg/ml)	0	6–10	6–10	9–20	> 20
D-dimères (µg/ml)	< 500	500–1000	1000–1500	4000–6000	> 10 000
Complexes solubles	0	0	0	+	+++
Facteur II (%)	70–100	100–140	100–140	100–140	60–80
Facteur V (%)	70–100	100–140	100–140	100–140	20–60
Facteurs VII+X (%)	70–100	100–140	100–140	100–140	60–80
Complexes TAT	0	+	++	+++	++++
AT (%)	80–100	80–120	70–90	< 70	< 70

Activation pathologique de la coagulation chez la prééclamptique : excès d'hypercoagulabilité gravidique compensée

L'état d'hypercoagulabilité excessive compensée est caractérisé par une activation endothéliale et plaquettaire et un excès de formation de thrombine, compensée par ses inhibiteurs physiologiques, dans une proportion significativement plus importante que dans la grossesse normale.

Lésion endothéliale

L'apparition de marqueurs de la lésion endothéliale précède les signes cliniques de la PE [23–34]. L'augmentation du taux plasmatique de la fibronectine par rapport à la grossesse d'évolution normale peut être détectée quatre semaines avant l'apparition des signes cliniques en suivi longitudinal [23,24,26]. L'élévation du taux plasmatique du facteur Willebrand et du ratio antigène libre/fraction VIII coagulante [27–29] traduisent l'activation de l'endothélium et/ou la mise à nu du sous-endothélium et/ou la dégranulation en rapport avec l'activation plaquettaire.

Réponse inflammatoire systémique maternelle

L'activation endothéliale est une composante à part entière de la réponse inflammatoire. La présence d'un syndrome inflammatoire systémique maternel (MIRS) est attestée dans la PE [18]. Il correspond à un degré excessif de la réponse inflammatoire du 3e trimestre de la grossesse normale. Il se traduit par une élévation de la *C-reactive protein* (CRP), une activation du complément, une réponse chémotactique leucocytaire avec libération de cytokines inflammatoires et un relargage de microparticules placentaires [18,19,34–41]. Cependant, le MIRS n'est pas discriminant pour affirmer la maladie.

Thrombopénie

La thrombopénie est la plus fréquente des anomalies de l'hémostase décrites dans la PE. L'appréciation de son incidence varie selon les auteurs et les populations étudiées [20,24,28,29,42–46]. La synthèse des travaux permet d'évaluer sa fréquence à 50 % des PE sévères et 10–15 % des PE non compliquées [47–49]. La présence d'une thrombopénie est corrélée à l'élévation des marqueurs d'hypercoagulabilité [50].

Le mécanisme de la thrombopénie est mixte. La consommation des plaquettes et/ou leur destruction dans un processus microthrombotique rend compte de la thrombopénie associée à une activation de la coagulation [20,44,46,48,49,51], alors que la présence d'immunoglobulines antiplaquettes persistantes après l'accouchement peut expliquer leur destruction périphérique en l'absence de thrombose [44,48,52].

Quel que soit le mécanisme, la destruction périphérique est associée à une accélération du turn-over plaquettaire dont les marqueurs sont la macrothrombocytose, l'augmentation du pourcentage de plaquettes réticulées et le raccourcissement du temps de régénération de la cyclooxygénase de moitié [20,48,49,52].

L'activation plaquettaire [24,53–55] est constante et précoce avant l'apparition des signes cliniques [24]. Elle est associée aux formes graves et aux retards de croissance intra-utérins (RCIU) [51,54]. L'activation extériorise les phospholipides et les intégrines plaquettaires, rendant compte de son lien avec l'activation de la coagulation et peut-être avec la réaction immunologique IgG, IgM antiplaquettes [55–57].

L'anomalie fonctionnelle de l'hémostase primaire chez 10 à 30 % des prééclamptiques sévères thrombopéniques est attestée par l'allongement du temps de saignement et la baisse de l'amplitude maximale du thromboélastogramme [42–45,47,56,57].

Excès de génération de thrombine

Tous les auteurs retrouvent un excès de génération de thrombine [10,13,28,31,58–61]. Il est prouvé par l'élévation des fragments 1+2 de la prothrombine, par la consommation des inhibiteurs naturels (antithrombine, protéine C et protéine S) et par l'élévation du taux plasmatique des complexes thrombine-antithrombine. Il est associé à l'activation plaquettaire. Cadroy et al. montrent que l'élévation du taux de complexes TAT est le marqueur le plus discriminant de l'existence d'une PE par rapport à une grossesse normale [28]. La baisse du taux des inhibiteurs physiologiques est corrélée à la gravité clinique maternelle et fœtale [29,31,58–67]. Seuls les équipes de Bombelli et Hayashi contestent la valeur pronostique de cette élévation du taux de complexes TAT et des D-dimères [68,69].

Enfin, il existe une surexpression du récepteur de la thrombine (*protease activator receptor 1* [PAR-1]) au niveau placentaire [70]. La thrombine en excès peut également interférer, dès l'implantation, en augmentant au 1er trimestre l'expression dans les cellules déciduales du facteur *soluble fms-like tyrosine kinase 1* (sFlt-1) qui inhibe l'angiogenèse locale et ralentit l'invasion trophoblastique [71]. La baisse du cofacteur de l'héparine II modifie l'expression placentaire des dermatan-sulfates aux propriétés vasodilatatrices [72]. Elle participe à la génération du syndrome inflammatoire [73] et à l'irritation du muscle utérin [74].

Mécanismes évoqués

Parmi les mécanismes qui peuvent aboutir à l'excès de génération de thrombine, on note que cet excès semble indépendant de l'élévation des microparticules dans le plasma et de la résistance à la protéine C activée [75,76], mais qu'il est corrélé à la réduction de l'expression de l'annexine V placentaire [77]. Plusieurs auteurs soulignent que les globules rouges de la patiente prééclamptique participent à l'activation de la thrombino-formation en exhibant leurs phospholipides membranaires [78,79]. La baisse de déformabilité des érythrocytes est associée à une augmentation de la viscosité du sang total et à l'hémoconcentration, d'autant plus significative que la PE est sévère ou qu'il existe un RCIU [80–82]. L'activation leucocytaire est corrélée à la réaction inflammatoire [16–18,78,83,84]. Elle est impliquée dans la genèse de l'endothéliopathie. La part relative de la voie du facteur tissulaire et de la voie intrinsèque dans l'activation de la coagulation plasmatique est mal étudiée. Le taux plasmatique de facteur tissulaire est plus élevé dans les PE modérées et sévères que dans la grossesse normale, mais sans que ce taux soit discriminant [85]. En revanche, l'inhibiteur placentaire de la voie du facteur tissulaire est significativement abaissé au niveau placentaire, ce qui aboutit à une activation locale excessive de la voie extrinsèque [86,87].

Hypofibrinolyse placentaire sans microthrombose

La formation excessive de thrombine est, à ce stade, compensée par ses inhibiteurs qui sont consommés. Elle ne s'accompagne pas de baisse des facteurs de coagulation et du fibrinogène dont les taux sont plus élevés (hémoconcentration) ou similaires à ceux de fin de grossesse [28,31,81]. Il n'y a pas, pour la plupart des auteurs, d'élévation du fibrinopeptide A traduisant la formation excessive de fibrine, ni d'élévation des D-dimères et des PDF plus importante que dans la grossesse normale [24,44,85].

Cependant, Bellart et al. rendent compte par des dosages plus fins d'une élévation modérée du fibrinopeptide A et des D-dimères dès ce stade par rapport à la grossesse normale [85]. Ils soulignent que le rapport fibrinopeptide A/D-dimères est significativement plus élevé que dans la grossesse normale et en déduisent une hypofibrinolyse relative. Chez les patientes prééclamptiques, Glueck et al. retrouvent deux fois plus

fréquemment un polymorphisme hypofibrinolytique 4G/4G du gène du PAI-1 souvent associé à une mutation Leiden du gène du facteur V [88]. En revanche, aucun polymorphisme n'est retrouvé par De Maat et al. [89].
L'inhibiteur de la fibrinolyse activable par la thrombine (TAFI) est retrouvé inchangé ou abaissé par rapport à la grossesse normale [90]. La responsabilité d'une baisse du TAFI chez les patientes prééclamptiques n'est pas établie parce que l'inhibition du TAFI par son inhibiteur spécifique ne restaure pas le potentiel fibrinolytique. Un défaut de synthèse hépatique ou une perte de l'antigène en rapport avec la protéinurie pourrait expliquer la baisse de l'activité plasmatique du TAFI [91].

Activation pathologique de la coagulation chez la prééclamptique : excès d'hypercoagulabilité décompensée

Cette décompensation de l'état précédent est appelée par de nombreux auteurs « coagulation intravasculaire chronique ». Elle est associée à l'apparition de signes cliniques de microthrombose : cytolyse du HELLP syndrome, zones d'ischémies occipitotemporales de l'éclampsie, zones d'infarctus placentaire et RCIU, insuffisance rénale [22,24,50,58,92,93].
Borok et al. étudient l'évolution des marqueurs de la lyse du fibrinogène et de l'activation plaquettaire avant, pendant et après l'accouchement chez 11 PE modérées et 5 PE sévères [94]. Dans la PE modérée, le fibrinopeptide A s'élève de façon isolée et minime au moment de l'accouchement. La PE sévère est associée à une élévation marquée des trois marqueurs étudiés de la formation de fibrine I (fibrinopeptide A [FPA]), de sa dégradation par la plasmine (partie B β 1-42= TIFPB) et de la formation de la fibrine II par la protéolyse de la fibrine I par la thrombine (desarginyl-FBP B1-13). La dissociation dans le temps de l'élévation du FPA puis du TIFPB suggère pour les auteurs que les signes cliniques en rapport avec la coagulation intravasculaire se manifestent à un stade où l'action de la thrombine et celle de la plasmine sur le fibrinogène se compensent, voire l'action de la plasmine devient prédominante. Ces anomalies persistent de façon prolongée par rapport à celles habituellement observées dans les CIVD, ce qui est interprété comme une persistance du processus stimulant la coagulation intravasculaire. De même, les taux élevés de FBP B1-13 traduiraient un excès de fibrine II qui donne des thrombus plus stables que la fibrine I. Ces taux élevés de fibrine II sont associés aux anomalies rénales observées et les auteurs suggèrent que les dépôts de fibrine II puissent être de localisation intravasculaire rénale. Enfin, l'élévation du FPA en rapport avec l'excès de thrombine et donc l'excès de formation de fibrine I ne rend pas compte de l'intensité de l'activation plaquettaire (dégranulation α de facteur 4 plaquettaire et de thromboglobuline).
Plusieurs auteurs attestent de la baisse du fibrinogène, de l'élévation du FPA et de la présence de ses produits de dégradation lorsque la PE est sévère ou associée à un RCIU, à une éclampsie ou à un HELLP syndrome [81,85,95–98]. Selon Graeff et al., ces produits de dégradation de la fibrine pourraient jouer un rôle dans l'augmentation de la perméabilité capillaire chez la patiente prééclamptique [78].
Les D-dimères sont d'autant plus augmentés que la PE est sévère et associée à une microangiopathie thrombotique [81,85,95–98]. Il y a corrélation avec le stade d'activation de la coagulation et corrélation inverse avec la numération plaquettaire [28]. La baisse de l'antigène du PAI-2 placentaire est corrélée à l'intensité du RCIU et au nombre de thromboses placentaires [99,100].
Ces phénomènes microthrombotiques sont souvent associés entre eux et l'excès de formation de thrombine et de fibrine s'accompagne d'une destruction microangiopathique des globules rouges et des plaquettes, aboutissant à une hémolyse aiguë et à une

thrombopénie profonde. Les équipes de Thorp et Sibai tiennent cependant à différencier ces entités cliniques et biologiques de la PE des microangiopathies thrombotiques observées en médecine interne comme le syndrome hémolytique et urémique et le purpura thrombopathique thrombocytémique [27,101]. Des progrès récents ont abouti à une meilleure compréhension physiopathologique de la microangiopathie thrombotique (PTTMat) : il a été identifié qu'un déficit en métalloprotéase (ADAMTS-13) était responsable d'un rapport élevé des formes de haut poids moléculaire du facteur Willebrand, formes très affines pour les plaquettes et à l'origine de thromboses plaquettaires dans la microcirculation. Ce déficit peut être constitutionnel ou acquis (présence d'un inhibiteur) ou mixte. La transfusion plasmatique apporte la métalloprotéase déficitaire et l'échange plasmatique supplémente en protéase et extrait l'inhibiteur [102]. Chez les patientes présentant un HELLP syndrome (n = 17), l'activité de l'ADAMTS-13 est réduite modérément comparativement aux patientes poursuivant une grossesse normale (n = 25) ou aux patientes non enceintes (n = 50). Aucune patiente ne présente d'inhibiteur et aucune des activités n'est inférieure à 5 %. Les formes de haut poids moléculaire du facteur Willebrand ne sont pas présentes dans le plasma de la patiente prééclamptique bien que le taux de facteur Willebrand soit plus élevé chez ces patientes que pendant une grossesse normale [103]. L'activation endothéliale aiguë et la diminution de l'activité de la protéase de clivage peuvent s'accompagner d'une libération importante de la forme active du facteur Willebrand générant la thrombocytopénie et la microthrombose [104].

Origine de la décompensation

La corrélation observée entre la gravité clinique maternelle et fœtale et la baisse de l'activité des inhibiteurs physiologiques de la coagulation (antithrombine, cofacteur de l'héparine II, système protéine C-protéine S activé) conduit à s'interroger sur l'origine de la décompensation aboutissant à l'apparition des phénomènes thrombotiques et ischémiques dans l'unité utéroplacentaire et dans le système vasculaire général.

Dépassement des inhibiteurs physiologiques de la coagulation

L'antithrombine et le cofacteur II de l'héparine peuvent être consommés parallèlement à l'excès de génération de thrombine. Weiner et al. évoquent également la possibilité d'une perte protéique urinaire parallèle à l'albuminurie [65].

Les dermatan-sulfates (glycosaminoglycanes [GAG] membranaires) portent l'antithrombine et leur liaison est génératrice de prostacycline vasodilatatrice in situ. Les dermatan-sulfates placentaires sont localisés dans le stroma des villosités placentaires et sur les parois vasculaires du versant fœtal mais ils sont absents du syncytiotrophoblaste au contact des vaisseaux maternels. En cas d'atteinte de ce dernier, ils activent le cofacteur II de l'héparine qui est un puissant inhibiteur de la thrombine et prévient la formation de fibrine in situ [72]. L'expression placentaire du cofacteur de l'héparine est diminuée dans la PE sous l'effet direct de la thrombine.

L'automodulation de la thrombino-formation par la thrombomoduline-protéine C-protéine S peut être inactive, comme en témoigne l'augmentation de l'antigène libre de la protéine S [31,66,67].

Thrombophilie et prééclampsie

On peut supposer un lien entre l'incidence significativement plus élevée des thrombophilies chez les patientes prééclamptiques sévères et le défaut des mécanismes de compensation de l'état d'hypercoagulabilité [105]. La compensation de l'excès de formation de thrombine par les inhibiteurs naturels pourrait être déficiente chez les patientes présentant une thrombophilie : déficit en antithrombine, en protéine C et protéine S, mutation du gène du facteur V ou du facteur II. De même, la place de

l'anti-β2-glycoprotéine I et de l'antiprothrombine est reconnue dans la pathogénie des phénomènes thrombotiques du syndrome des antiphospholipides [106,107]. Un excès de thrombose placentaire (nombre d'infarctus villeux, nombre d'infarctus multiples, nécroses fibrinoïdes des vaisseaux déciduaux) est retrouvé chez les patientes prééclamptiques sévères ayant une thrombophilie (n = 32) versus les patientes prééclamptiques sévères n'ayant pas de thrombophilie [86].

La thrombophilie est mise en cause dans les fausses couches à répétition et dans les morts in utero. Dans un suivi de cohorte de l'European Prospective Cohort on Thrombophilia chez 843 femmes thrombophiles dont 571 ont débuté 1524 grossesses, Preston et al. soulignent l'augmentation de l'incidence des morts in utero en cas de déficits combinés (OR = 14,3, IC 95 % : 2,4–86,0) [108].

Plusieurs auteurs ont mis en évidence, par des essais contrôlés, une incidence plus élevée des thrombophilies chez les patientes prééclamptiques [109–111].

La résistance à la protéine C activée est le plus souvent en rapport avec la mutation Leiden du gène du facteur V remplaçant l'arginine 506, premier site de clivage du facteur Va par la protéine C activée. La PE est associée à une incidence significativement élevée de résistance à la protéine C activée (3,7–26,5 %), au moins doublée par rapport aux grossesses normales (1–10 %) [110–113] et d'autant plus élevée que la PE est précoce ou compliquée [109,112–117].

La mutation du gène du facteur II est associée à un risque élevé de pathologie vasculaire cérébrale. Son incidence est augmentée dans les PE (0–10,8 % vs 1–4 %) [109,111].

L'hyperhomocystéinémie est associée à un risque élevé de pathologie thrombotique artérielle et elle est le plus souvent en rapport avec la mutation homozygote du gène de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) remplaçant la cystéine 677. Son incidence est significativement plus élevée dans les PE (6,7–24 %) que dans les grossesses normales (8–16 %) [109–115]. Les équipes de De Vries et Krauss l'identifient comme un facteur majeur de complications de la PE [116,117]. Khong et Hague retrouvent 37 hyperhomocystéinémies chez des patientes dont les grossesses se sont compliquées sur une période de 15 mois [118]. Ils ont pu biopsier 14 placentas dont la majorité présentait des anomalies de la placentation : absence de modification du versant vasculaire maternel induite par le trophoblaste, athérosclérose, trophoblaste endoluminal au 3e trimestre, infarctus, HRP, maturation villeuse précoce. Ces anomalies ne sont pas spécifiques à l'hyperhomocystéinémie et elles ne sont pas constantes.

De même, le déficit en protéine S est retrouvé dans 0,7 à 24,7 % des PE et 25 % des PE précoces et compliquées [113,114], alors que le déficit constitutionnel en protéine C et en antithrombine n'est pas retrouvé en association avec la PE [113–115].

Arias et al. corrèlent l'existence d'une thrombophilie, chez 10 de leur 13 patientes, à l'issue défavorable de la grossesse et à l'importance des lésions thrombotiques placentaires [119]. En revanche, De Groot et al. ne retrouvent aucune différence entre les groupes étudiés (n = 163), avec une incidence de 12,9 % de thrombophilie chez les prééclamptiques et chez les témoins [120]. Cependant, l'absence de différence semble en rapport avec une incidence plus élevée dans le groupe témoin sélectionné chez des patientes hospitalisées. Dans les méta-analyses récentes, un risque relatif de 2 de survenue d'une PE en présence d'une mutation Leiden du gène du facteur V est confirmé.

Pourtant, il n'est pas établi de lien de causalité entre mutation Leiden du gène du facteur V et PE dans les grandes études épidémiologiques brésilienne sur 3020 patientes, ni dans l'étude canadienne multicentrique prospective de cohorte sur 5337 patientes à 24 SA [121,122]. De Maat et al. analysent l'ensemble des polymorphismes génétiques sur les facteurs prothrombotiques (PAI, TAFI, MTHFR, FXIIIa) et ne retrouvent pas de différence significative entre le groupe PE (n = 157) et le groupe contrôle (n = 157) [89].

Le syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) représente un facteur de risque de thrombose artérielle et veineuse parfois gravissime chez le sujet jeune et peut se révéler à l'occasion de la grossesse [104,120]. Dans la majorité des études, la présence d'anticorps est significativement plus fréquente chez les patientes prééclamptiques (11–17 %) que dans les grossesses normales [107,108,115–123,124], et son incidence est d'autant plus élevée que la PE est précoce ou compliquée [115]. Le HELLP syndrome n'est décrit qu'exceptionnellement au cours du SAPL. Si la présence d'APL au cours d'un HELLP syndrome n'est pas synonyme de SAPL, leur recherche systématique en post-partum est indispensable [125]. Les immunoglobulines anticardiolipine, et en particulier les anti-β2-glycoprotéine I, et les immunoglobulines antiprothrombine agiraient par l'intermédiaire d'une réduction du taux de l'annexine V, protéine anticoagulante ayant pour support les phospholipides membranaires, sur les cellules trophoblastiques et endothéliales [106,126–129]. Les IgG antiprothrombine pourraient également concentrer la prothrombine sur les phospholipides membranaires [126–129]. Ces mécanismes physiopathogéniques accéléreraient la coagulation plasmatique en regard de ces cellules et peut-être des plaquettes. Les anti-β2-glycoprotéine I pourraient inhiber directement la prolifération du trophoblaste et causer à la fois les morts fœtales et les fausses couches à répétition, mais aussi la PE [107,126–130]. Cependant, Dreyfus [63], dans son étude cas-témoin de puissance suffisante, ne retrouve pas de caractère prédictif sur la survenue de la PE à la présence des anticorps antiphospholipides (OR = 0,95, IC 95 % : 0,45–2,62). Ces données parfois contradictoires peuvent être expliquées par les aléas des définitions anciennes du syndrome des antiphospholipides, selon entre autres les titres d'anticorps, ce qui a conduit à repréciser cette définition [123].
Au total, la PE est associée à une incidence de facteurs de risque thrombotique constitutionnels ou acquis (thrombophilies par mutation ou déficits plasmatiques en inhibiteurs naturels ou syndrome des antiphospholipides) plus élevée que dans les grossesses non compliquées et d'autant plus élevée que la PE est précoce et sévère et qu'elle se complique de phénomènes thrombotiques : RCIU, mort fœtale, HELLP syndrome, éclampsie. Pourtant, en l'absence d'études de qualité, aucun lien de causalité ne peut être démontré [131].

Activation pathologique de la coagulation chez la prééclamptique : excès d'hypercoagulabilité décompensée, stade ultime hémorragique

La CIVD aiguë hémorragique est une complication classique de l'HRP (40 à 60 %), de l'éclampsie (9 %) et de la mort fœtale in utero. Elle complique rarement les formes de CIV chroniques précédemment décrites (2,6 %) au moment de la délivrance [21–25].
La thrombino-fibrino-formation non contrôlée se traduit par un effondrement de l'activité des facteurs de la coagulation, en particulier du facteur V (20–80 %), du taux plasmatique de fibrinogène (< 1g/l) et des plaquettes ($< 50 \cdot 10^9/l^{-1}$). Le taux de complexes thrombine-antithrombine et de complexes plasmine-α2-antiplasmine est très élevé. Les taux plasmatiques des inhibiteurs physiologiques de la coagulation sont effondrés.
Le taux de D-dimères est très élevé (> 3000 ng/ml), de même que les produits de dégradation de la fibrine (> 40 mg/l). Il y a apparition de complexes solubles et parfois raccourcissement modéré du temps de lyse des euglobulines (60–90 min).
Une anémie hémolytique mécanique est associée, et se traduit par la présence de schizocytes dans 50 % des cas et par des signes indirects d'hémolyse intravasculaire : augmentation de la LDH, diminution de l'haptoglobine, hémoglobinémie, hémoglobinurie.
Le facteur déclenchant la décompensation pourrait être la libération massive de facteur tissulaire dans la circulation maternelle observée dans l'HRP, la mort fœtale in utero ou la délivrance.

En fonction du déséquilibre de la balance coagulation/fibrinolyse, la symptomatologie clinique pourra s'exprimer sous deux formes différentes : la plus classique est l'hémorragie massive incoagulable au décours de la délivrance, engageant le pronostic vital par le choc hémorragique et la défaillance multiviscérale secondaire. Les facteurs sont effondrés et la fibrinolyse est prédominante. La forme clinique thrombotique est responsable d'ischémies aiguës : mort fœtale et hypertonie utérine de l'HRP, mort fœtale compliquant les RCIU précoces, cytolyse massive ou stéatose aiguë gravidique, manifestations ischémiques transitoires ou coma. Des hémorragies viscérales (utéroplacentaires, cérébrales, hématome sous-capsulaire du foie) peuvent compliquer ces deux expressions de la CIVD, hémorragies survenant par à-coups hypertensifs sur un vaisseau spasmé et thrombosé ou pétéchies viscérales et cutanéomuqueuses du syndrome hémorragique généralisé.

Hémostase des nouveau-nés de mères prééclamptiques

Pritchard et al. étudient les numérations plaquettaires chez les nouveau-nés de 258 mères prééclamptiques dont 145 sont thrombopéniques : tous les enfants ont une numération plaquettaire normale sauf 11 d'entre eux (100–150 000/mm^3) [132]. Samuels et al. mettent cependant en évidence la présence d'anticorps antiplaquettes chez 10 des 18 nouveau-nés de mères prééclamptiques alors que tous ont une numération plaquettaire normale supérieure à 200 000/mm^3 [52]. Cederholm-Williams et al. retrouvent une baisse significative du taux plasmatique de facteur X et d'antithrombine chez 5 nouveau-nés de mères prééclamptiques versus 5 nouveau-nés à terme de grossesses normales [133]. Les équipes de Zanardo comme Tanjung ne retrouvent pas plus de thrombophilie constitutionnelle ou de modification majeure des paramètres de l'hémostase [134,135]. Ophir et al. mettent en évidence une augmentation significative des marqueurs du risque vasculaire maternel et fœtal [136].

Bilans d'hémostase

Rythme des bilans d'hémostase

La situation clinique doit guider le rythme des bilans. Un bilan initial complet de l'hémostase est obligatoire. Le rythme est ensuite quotidien en hospitalisation si l'évolution clinique est stable. La présence d'une barre épigastrique ou de céphalées doit faire prescrire un bilan de contrôle qui, s'il est perturbé, sera renouvelé toutes les 6 h. Le bilan préanesthésique doit être réalisé avant le geste anesthésique, un bilan plus ancien pouvant être obsolète (apparition d'un état thrombotique et/ou d'une CIVD hémorragique aiguë, augmentation du turn-over plaquettaire).
L'HRP est souvent associé à une CIVD hémorragique rapidement évolutive. Les bilans biologiques doivent être renouvelés toutes les 6 h et en contrôle des gestes thérapeutiques. La réalisation répétée au lit de la patiente d'un temps de coagulation (mesure du temps de formation du caillot dans un tube sec) permet d'apprécier grossièrement la coagulabilité sans délai d'attente.

Composition des bilans

Tests de première intention

Le bilan d'hémostase comporte : numération plaquettaire, TP, TCA, dosage du taux plasmatique du fibrinogène et de l'activité antithrombine, D-dimères en méthode quantitative. Le volume plaquettaire est rendu de façon automatique et peut aider à évaluer le turn-over plaquettaire.

La cytologie des éléments figurés du sang comporte la numération érythrocytaire et leucocytaire. La protidémie contribue à apprécier les variations de l'état d'hydratation et facilite l'interprétation des variations modérées des numérations érythrocytaire et plaquettaire.
Le bilan d'hémolyse, outre la recherche de schizocytes, recherche une baisse de l'haptoglobine, une hémoglobinémie et une hémoglobinurie, et une élévation des LDH.
La recherche des signes de micro-ischémie comporte la mesure de la créatininémie, des transaminases, et des LDH.

Tests de seconde intention

Les facteurs de la coagulation peuvent être dosés si les tests sont perturbés. Les PDF, les D-dimères en méthode Elisa et les complexes solubles sont mesurés pour apprécier l'importance du phénomène thrombotique et fibrinolytique. Le temps de lyse des euglobulines apprécie grossièrement la fibrinolyse. Il peut être indiqué au stade hémorragique.
L'activité antithrombine permet d'apprécier l'importance du déficit acquis. Cependant, sa mesure n'est pas toujours accessible en temps réel.
Le thromboélastogramme est le seul examen permettant de mesurer à la fois l'état d'hyper- et d'hypocoagulabilité globale ; il est d'usage courant dans certains blocs obstétricaux. Le temps de saignement peut être réalisé en méthode Ivy par des opérateurs expérimentés. Le PFA, qui apprécie la fonction plaquettaire, n'a pas fait la preuve de sa valeur prédictive en obstétrique.

Tests non réalisables en pratique courante

Les recherches d'immunoglobulines antiplaquettes, des marqueurs d'activation endothéliale (fibronectine), plaquettaire (thromboglobuline, facteur 4 plaquettaire), et de la coagulation (complexes thrombine-antithrombine) requièrent des kits de dosage de coût élevé et sont difficiles à réaliser. La mesure des activateurs et inhibiteurs de la fibrinolyse au niveau plasmatique renseigne mal sur des phénomènes survenant majoritairement in situ. De nouveaux tests sont en cours d'automatisation pour apprécier l'hypercoagulabilité (test de génération de thrombine, Overall haemostasis potential) [137]. Le thromboélastomètre rotatif mérite également d'être évalué dans cette indication [138].

Bilan de thrombophilie

La recherche d'une thrombophilie fait désormais partie du bilan étiopathogénique chez des patientes ayant présenté un accident obstétrical grave ou en cas d'antécédents personnels et familiaux de thrombose veineuse ou artérielle. Il ne doit cependant pas être réalisé au moment de l'épisode aigu qui le rend ininterprétable. Il est décrit dans le chapitre sur le suivi à long terme (voir chapitre 21).

Traitement

Traitement des prééclampsies associées à une thrombophilie

L'héparine est proposée à titre préventif, en association à l'aspirine, dans les fausses couches à répétition du SAPL et pour améliorer le pronostic maternel et fœtal des accidents obstétricaux graves dont la PE [139–148]. Le gain pronostic pourrait être attribué à l'effet antithrombotique mais aussi à la limitation du transport des anticorps, à la réduction de l'inflammation facilitant l'implantation et à l'inhibition de l'activation du complément. Rai et al., dans un essai randomisé sur 90 patientes présentant un SAPL obstétrical, démontrent que l'association d'aspirine à l'héparine est plus efficace que

l'aspirine seule pour l'issue favorable des grossesses chez des patientes ayant des fausses couches à répétition associées à un SAPL [139]. Riyazi et al. utilisent avec succès l'association à l'aspirine d'une héparine de bas poids moléculaire (HBPM) chez des patientes aux antécédents de PE ou de RCIU et chez qui a été mis en évidence une thrombophilie [140]. De même, plusieurs études récentes montrent une réduction du risque de récidive, un gain de poids de naissance et une réduction des complications maternelles et fœtales sous HBPM + aspirine versus aspirine seule [143–145]. Stone et al. définissent les modalités thérapeutiques adaptées à l'évaluation du risque thrombotique selon les facteurs cliniques et biologiques [124]. Mais les posologies d'HBPM nécessaires pour obtenir une activité antithrombotique sont parfois élevées, rendant indispensables des études évaluant l'effet de l'héparine sur les paramètres biologiques de l'hémostase dans le cadre de l'association thrombophilie et PE. Aharon et al. montrent que l'expression, la synthèse et le relargage du TFPI par les cellules trophoblastiques et endothéliales qui sont diminués dans la pathologie vasculaire placentaire peuvent être restaurés par l'administration d'HBPM [87]. Howie et al. ne retrouvent en revanche pas d'effet favorable de l'administration de l'héparine débutée au moment de la maladie sur l'évolution de la PE [149]. Aucune toxicité ou hypocoagulabilité fœtale n'a été mise en évidence après administration maternelle d'HBPM dans les études cas-témoin prospectives réalisées au 1[er] trimestre (n = 111) et ultérieurement (n = 624) [150–152].
En cas d'hyperhomocystéinémie, la supplémentation par des folates a été conseillée et corrigerait le taux sanguin d'homocystéine par les voies métaboliques naturelles. La correction de l'anomalie pourrait prévenir le risque de thrombose artérielle cardiovasculaire ou cérébrale [153]. Cette supplémentation n'a pas été testée chez la patiente prééclamptique présentant cette thrombophilie, mais de nombreuses femmes enceintes sont supplémentées en folates pour prévenir l'anémie et les malformations du tube neural. La posologie pour corriger une hyperhomocystéinémie est toutefois plus importante que la supplémentation classique.

Prévention de la décompensation vers l'état thrombotique

C'est à ce stade, avant le passage à l'état thrombotique et à ses complications, que le traitement pourrait apporter un gain appréciable en termes de morbidité maternelle et fœtale. Cependant, la limite entre hypercoagulabilité de la grossesse normale et son excès dans la grossesse prééclamptique nécessite l'analyse de marqueurs dont le dosage n'est pas aisé, et la décision thérapeutique est donc gênée par l'imprécision diagnostique. L'objectif du traitement de l'état préthrombotique pourrait être de moduler l'excès de formation de thrombine ou d'aider l'organisme maternel dans la compensation spontanée de l'excès de formation de thrombine.

Traitement de l'état thrombotique

Selon Howie et al., l'héparine n'est pas efficace pour contrôler le processus thrombotique à ce stade des anomalies de la coagulation de la PE [149]. Il est probable que le déficit de ses cofacteurs endogènes (antithrombine et cofacteur II de l'héparine) explique en partie cette inefficacité, en particulier le déficit acquis de l'activité antithrombine.
La plasmaphérèse, qui est le traitement de référence de la microangiopathie thrombotique, a été étudiée par Martin et al. [154,155], Watson et al. [156] et Del Fante et al. [157], avec succès dans le post-partum des HELLP syndromes, mais avec une efficacité moindre et inconstante dans le pré-partum. Martin et al. traitent 9 HELLP syndromes réfractaires isolés du post-partum et obtiennent une réversion complète du processus après une à

deux séances de plasmaphérèse [154]. En revanche, chez les 9 patientes présentant une défaillance multiviscérale (dont 4 septiques) associée au HELLP syndrome réfractaire du post-partum, l'efficacité des plasmaphérèses est variable et deux morts maternelles surviennent.
Une étude de faisabilité concerne la précipitation médiée par l'héparine des LDL par aphérèse chez 9 patientes prééclamptiques [158]. Tous les marqueurs sanguins pro-inflammatoires et procoagulants sont réduits significativement après l'aphérèse. Une prolongation de grossesse médiane de 17,7 j est obtenue (3–49 j). Il n'est pas observé d'effet secondaire maternel, fœtal ou néonatal [158].
Les substances antithrombotiques de nouvelle génération devront être testées dans cette indication car la part de la microthrombose dans la morbidité maternelle et fœtale est loin d'être négligeable [159].
L'efficacité du traitement par antithrombine, naturelle ou recombinante, a été suggérée à partir de l'observation du déficit acquis en antithrombine et confirmée dans des cas cliniques isolés ou par des travaux expérimentaux, puis par deux études randomisées en double aveugle versus placebo.
Shinyama et al. créent chez des rates gestantes un syndrome prééclamptique en perfusant du facteur tissulaire [160]. La perfusion prophylactique de 60 à 300 UI/kg d'antithrombine suivie d'un entretien par 30 à 150 UI/kg/2 h prévient toutes les défaillances viscérales, et en particulier corrige l'insuffisance rénale et améliore le flux sanguin utéroplacentaire de façon dose-dépendante. Les doses employées dans ce travail expérimental sont très supérieures aux doses employées en clinique (30 à 50 UI/kg/12 à 24 h). Ces doses importantes seraient associées à un effet de saturation des héparane-sulfates endothéliales, avec probablement une sécrétion accrue de prostacycline [161].
Deux études randomisées en double aveugle versus placebo démontrent l'utilité du traitement par concentrés d'antithrombine dans la PE sévère. Terao et al. traitent, dans une première étude, 25 PE sévères thrombopéniques versus 10 PE sévères thrombopéniques contrôles [162]. La posologie n'est pas contrôlée (1000 à 2000 UI/j) et certaines reçoivent de l'héparine. Le succès du traitement est attesté par l'appréciation du clinicien à 40 % d'efficacité dans le groupe traité versus 0 dans le groupe contrôle. Dans un travail récent, Terao et al. prescrivent l'antithrombine à la posologie de 3000 unités par jour pendant 7 j, posologie qu'ils ont déterminée par une étude dose-effet intermédiaire non publiée [163]. Ils obtiennent, dans cette étude randomisée en double aveugle versus placebo, une amélioration significative de la symptomatologie maternelle (correction de la thrombopénie, correction de la protéinurie et de l'oligurie, correction des défaillances multiviscérales), une prolongation significative de la grossesse et une diminution de la prématurité chez les 66 prééclamptiques sévères recevant de l'antithrombine versus 67 prééclamptiques sévères recevant du placebo. Paternoster et al. corrigent chez 18 patientes prééclamptiques sévères le déficit en antithrombine inférieur à 70 % par 3000 UI de concentrés d'antithrombine et observent une réduction de la morbidité maternelle versus 21 patientes prééclamptiques sévères sans antithrombine [164]. La même équipe compare ensuite, dans un essai randomisé contrôlé, 10 patientes traitées par fortes doses (3000 UI/j) pendant 6 j ou jusqu'à l'accouchement versus 13 patientes traitées par concentrés d'antithrombine à doses suffisantes pour maintenir l'activité plasmatique à plus de 80 % [165]. L'administration de doses supraphysiologiques s'accompagne d'une prolongation significative de la durée de la grossesse, d'un meilleur poids de naissance et d'une moindre morbidité maternelle, y compris hémorragique. Les marqueurs de l'état pro-inflammatoire et procoagulant sont diminués. L'action antithrombine fait partie de l'action de l'aspirine à faible dose puisqu'elle diminue le taux de thrombine libre en favorisant la liaison thrombine-antithrombine [166].

L'hirudine, inhibiteur direct de la thrombine, naturelle ou recombinante, n'a été testée avec succès qu'en dehors de la grossesse. Elle est contre-indiquée pendant la grossesse car elle passe la barrière placentaire. D'autres traitements comme la perfusion de protéine C, la thrombomoduline recombinante, l'utilisation de l'inhibiteur de la voie du facteur tissulaire ou les anticorps monoclonaux anti-GPIIb-IIIa n'ont pas encore été envisagés [167–169].
La transfusion de concentrés érythrocytaires est nécessaire si l'hémolyse est majeure. Elle contribue à la stabilisation du processus, en particulier en post-partum, probablement en diminuant la proportion d'érythrocytes altérés qui entretiennent la coagulopathie chronique.
La transfusion préventive de plaquettes dans les HELLP syndromes de classe 1 est inefficace pour prévenir les fréquentes complications hémorragiques du post-partum [170].

Traitement de la réponse inflammatoire maternelle systémique

Magann et al. ont montré que la corticothérapie permet une stabilisation transitoire de la thrombopénie de 48 ± 15 h [171]. Les corticoïdes peuvent agir en démarginalisant les plaquettes et les leucocytes, mais ils pourraient également bloquer la production d'anticorps antiplaquettes et empêcher la destruction immunologique plaquettaire si elle est observée. Cependant, l'amélioration transitoire de la thrombopénie est parfois suivie d'une chute profonde du compte plaquettaire qui peut s'avérer délétère. Plusieurs études rétrospectives ou prospectives, non randomisées ou randomisées de faible effectif, montrent une durée d'hospitalisation plus courte et une réduction de la morbi-mortalité maternelle en testant plusieurs posologies de dexaméthasone intraveineuse ou de bétaméthasone intramusculaire [171–180]. Cependant, la prudence est recommandée et la seule étude randomisée d'effectif suffisant versus placebo ne retrouve pas ces résultats : en particulier, elle ne montre pas de différence significative entre le groupe corticothérapie et placebo pour la durée d'hospitalisation, pour les marqueurs de la morbidité maternelle ou pour la réversion de la thrombopénie [181–183].

Traitement de la coagulation intravasculaire disséminée hémorragique

Le traitement de la CIVD est le traitement de la cause qui, en obstétrique, peut être radical par l'extraction du fœtus vivant, l'évacuation du placenta, l'expulsion du fœtus mort et l'évacuation des hématomes.
En cas de manifestations hémorragiques patentes, la supplémentation des facteurs consommés est nécessaire. Elle comporte la perfusion de fibrinogène (0,5–0,8 g/kg) dès que son taux est inférieur à 1,5 g/l, la perfusion de plasma congelé frais (15 ml/kg) et des antifibrinolytiques. La transfusion érythrocytaire ne doit pas être retardée car elle contribue à l'arrêt du processus en augmentant la proportion d'érythrocytes non lésés. La transfusion de plaquettes est requise si la manifestation hémorragique persiste malgré la normalisation du taux de facteurs coagulants, mais elle peut être inefficace. La posologie recommandée est de 1 concentré plaquettaire standard par 10 kg de poids [184]. La supplémentation en facteurs et en plaquettes doit être renouvelée si la consommation persiste sur les bilans, répétés toutes les 6 h. Ahonen et al. montrent dans une étude non randomisée que l'adjonction à ce traitement de facteur VII activé recombinant peut aider au contrôle des hémorragies obstétricales incoercibles [185].
Du fait de l'excès de génération de thrombine à la base de la décompensation de la CIVD, la perfusion d'antithrombine a été proposée dans les CIVD hémorragiques alors

que son action est antithrombotique. Les équipes de Maki et Bragenberg montrent un effet bénéfique de réduction de la morbidité maternelle et néonatale des CIVD avec grande catastrophe hémorragique obstétricale (HRP, embolie amniotique, éclampsie, hémorragie et infection) et défaillance multiviscérale lorsqu'un déficit acquis est mis en évidence [186,187].

Prévention du risque thromboembolique veineux

La PE multipliant par trois le risque de complications thromboemboliques veineuses [188], une thromboprophylaxie est indiquée après les césariennes et en cas de défaillance multiviscérale. Il est nécessaire d'augmenter la posologie des HBPM pour atteindre la zone thérapeutique si un déficit acquis en antithrombine est observé et si une thrombophilie est associée [189,190].

Conclusion

Les anomalies de l'hémostase sont détectables chez un nombre limité de patientes prééclamptiques. La présence d'anomalies de l'hémostase est associée à la sévérité de la pathologie, à la présence d'un RCIU et au risque de morbidité et de mortalité maternelle et fœtale. Les anomalies de l'hémostase sont évolutives sur un mode chronique, rapidement progressif ou aigu, allant de l'excès d'activation de la coagulation gravidique, compensée par les inhibiteurs physiologiques, au stade de coagulation intravasculaire localisée ou disséminée microthrombotique. Le traitement des anomalies de l'hémostase associées à la PE sévère se résume actuellement à l'évacuation utérine. La meilleure compréhension de leur pathogénie et la sélection des patientes à risque pourraient permettre d'envisager des perspectives thérapeutiques préventives ou curatives.

Références

Bases de données : Medline, PubMed, Healthgate
Période d'interrogation : 1995–2007

1. Levy-Toledano S, Dupuy E. Physiologie de l'hémostase primaire. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B, eds. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier ; 1995. p. 19–36.
2. Guilin MC, Bezeaud A. Physiologie de la coagulation plasmatique. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B, eds. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier ; 1995. p. 37–56.
3. Alessi MC, Ailaud MF, Juhan-Vague I. Physiologie de la fibrinolyse. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B, eds. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier ; 1995. p. 57–74.
4. George F, Boutière B, Sampol J. Endothélium et hémostase. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B, eds. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier ; 1995. p. 75–92.
5. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 2004 ; 114 : 409–14.
6. O'Riordan MN, Higgins JR. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2003 ; 17 : 385–396.
7. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. Semin Thromb Hemost 2003 ; 29 : 125–30.
8. Kjellberg U, Andersson NE, Rosén S, Tengborn L, Hellgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. Thromb Haemost 1999 ; 81 : 527–31.
9. Hayashi M, Inoue T, Hoshimoto K, Hirabayashi H, Negishi H, Ohkura T. The levels of five markers of hemostasis and endothelial status at different stages of normotensive pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2002 ; 81 : 208–13.
10. Paternoster DM, Stella A, Simioni P, Girolami A, Plebani M. Fibronectin and antithrombin as markers of pre-eclampsia in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996 ; 70 : 33–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 4

11. Cerneca F, Ricci G, Simeone R, Malisano M, Alberico S, Guaschino S. Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy. Increased levels of procoagulants and reduced levels of inhibitors during pregnancy induce a hypercoagulable state, combined with a reactive fibrinolysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997 ; 73 : 31–6.

12. Borrelli AL, De Lucia D, Bernacchi M, Napolitano M, Di Domenico A, Felicetti M, et al. Haemocoagulative modifications correlated with pregnancy. Minerva Ginecol 2006 ; 58 : 315–22.
13. Halligan A, Bonnar J, Sheppard B, Darling M. Haemostatic, fibrinolytic and endothelial variables in normal pregnancies and pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 488–92.
14. Kruithof E K, Tran-Thang C, Gudinchet A, Hauert J, Nicoloso G, Genton C, et al. Fibrinolysis in pregnancy : a study of plasminogen activator inhibitors. Blood 1987 ; 69 : 460–6.
15. Alacacioğlu I, Ozcan MA, Alacacioğlu A, Polat M, Yüksel F, Demirkan F, et al. Plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and preeclamptic pregnant women. Thromb Res 2004 ; 114 : 155–9.
16. Redman CWG, Sachs GP, Sargent IL. Preeclampsia : An excessive maternal inflammatory response to pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 499–506.
17. Bretelle F, Sabatier F, Shojai R, Agostini A, Dignat-George F, Blanc B, et al. Avancées dans la physiopathologie de la pré-éclampsie : place de la réponse inflammatoire. Gynecol Obstet Fertil 2004 ; 32 : 482–9.
18. Redman CWG, Sargent IL. Pre-eclampsia, the Placenta and the Maternal Systemic Inflammatory Response—A Review. Placenta 2003 ; 24S : S21–7.
19. Biro E, Hack CE, van der Post JAM, Schaap MCL, Sturk A, Nieuwland R. Cell-Derived Microparticles and Complement Activation in Preeclampsia Versus Normal Pregnancy. Placenta 2007 ; 28 : 928–35.
20. Giles C, Inglis TCM. Thrombocytopenia and macrothrobocytosis in gestational hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1981 ; 88 : 1115–9.
21. Terao T, Maki M, Ikenoue T, Gotoh K, Murata M, Iwasaki H, et al. The relationship between clinical signs and hypercoagulable state in toxemia of pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1991 ; 31 : 74–85.
22. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, Suzuki K, Kanayama N, Nishiguchi T, et al. Coagulation/fibrinolysis disorder in patients with severe preeclampsia. Semin Thromb Hemost 1999 ; 25 : 451–4.
23. Paternoster DM, Stella A, Mussap M, Plebani M, Gambaro G, Grella PV. Predictive markers of pre-eclampsia in hypertensive disorders of pregnancy. Intern J Gynecol Obstet 1999 ; 66 : 237–43.
24. Ballegeer VC, Spitz B, De Baene LA, Van Assche AF, Hidajat M, Criel AM. Platelet activation and vascular damage in gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 629–33.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 4

25. Saleh AA, Bottoms SF, Norman G, Farag A, Mammen EF. Hemostasis in hypertensive disorders of pregnancy. Obstet Gynecol 1988 ; 71 : 719–22.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 4

26. Taylor RN, Crombleholme WR, Friedman SA, Jones LA, Casal DC, Roberts JM. High plasma cellular fibronectin levels correlate with biochemical and clinical features of preeclampsia but cannot be attributed to hypertension alone. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 895–901.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 4

27. Thorp JM, White GC, Moake JL, bowes WA. Von Willebrand factor multimeric levels and patterns in patients with severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1990 ; 75 : 163–67.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : −1	Tot : −1

28. Cadroy Y, Grandjean H, Pichon J, Desprats R, Berrebi A, Fournie A, Boneu B. Evaluation of six markers of haemostatic system in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension or pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1993 ; 100 : 416–20.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 2

29. Caron C, Goudemand J, Marey A, Beague D, Ducroux G, Drouvin F. Are haemostatic and fibrinolytic parameters predictors of preeclampsia in pregnancy-associated hypertension ? Thrombosis and haemostasis 1991 ; 66 : 410–4.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 2

30. Mälikä UM, Jouppila P, Kirkinen P, Viinikka L, Ylikorkala O. Relation between umbilical prostacyclin production and blood flow in the fetus. Lancet 1983 ; 323 : 728–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 2

31. Schjetlein R, Abdelnoor M, Haugen G, Husby H, Sandset PM, Wisloff F. Hemostatic variables as independent predictors for fetal growth retardation. Acta Obstet Gynecol Scand 1999 ; 78 : 191–7.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

32. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 944–8.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 2

33. Sakai M, Shiozaki A, Sasaki Y, Yoneda S, Saito S. The ratio of interleukin (IL) -18 to IL-12 secreted by peripheral blood mononuclear cells is increased in normal pregnant subjects and decreased in pre-eclamptic patients. J Reprod Immunol 2004 ; 61 : 133–43.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 4

34. Ustün Y, Engin-Ustün Y, Mansur Kamaci M. Association of fibrinogen and C-reactive protein with severity of preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2005 ; 121 : 154–8.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

35. Yuping W, Yanping Z, Yang G, Philibert L, Lewi D. Maternal serum IL-16 levels were elevated in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 10 : 426.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

36. Hayashi M, Numaguchi M, Watabe H, Yaoi Y. High Blood Levels of Macrophage Colony-Stimulating Factor in Preeclampsia. Blood 1996 ; 88 : 4426–8.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

37. Hayashi M, Numaguchi M, Ohkubo N, Yaoi Y. Blood macrophage colony-stimulating factor and thrombin-antithrombin III complex concentrations in pregnancy and preeclampsia. Am J Med Sci 1998 ; 315 : 251–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

38. Gervasi MT, Chaiworapongsa T, Pacora P, Naccasha N, Yoon BH, Maymon E, et al. Phenotypic and metabolic characteristics of monocytes and granulocytes in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 792–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

39. Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth study : polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 803–8.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 1

40. Stonek F, Hafner E, Metzenbauer M, Katharina S, Stümpflen I, Schneeberger C, et al. Absence of an association of tumor necrosis factor (TNF) -alpha G308A, interleukin-6 (IL-6) G174C and interleukin-10 (IL-10) G1082A polymorphism inwomen with preeclampsia. J Reprod Immunol 2008 ; 77 : 85–90.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 1

41. Gotsch F, Romero R, Friel L, Kusanovic JP, Espinoza J, Erez O, et al. CXCL10/IP-10 : a missing link between inflammation and anti-angiogenesis in preeclampsia ? J Matern Fetal Neonatal Med 2007 ; 20 : 777–92.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 2

42. McDonagh RJ, Ray JG, Burrows R, Burrows EA, Vermeulen MJ. Platelet count may predict abnormal bleeding time among pregnant women with hypertension and preeclampsia. Can J Anesth 2001 ; 48 : 563–9.
43. Ramanathan J, Sibai BM, Vu T, Chauhan D. Correlation between bleeding times and platelet counts in women with preeclampsia undergoing caesarean section. Anesthesiology 1989 ; 71 : 188–91.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 2

44. Burrows RF, Hunter DJS, Andrews M, Kelton JG. A prospective study investigations the mechanism of thrombocytopenia in preeclampsia. Obstet Gynecol 1987 ; 70 : 334–8.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 2

45. Vincelot A, Nathan N, Collet D, Mehaddi Y, Grandchamp P, Julia A. Platelet function during pregnancy : an evaluation using PFA-100 analyser. Br J Anaesth 2001 ; 87 : 890–3.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 7

46. Katz VL, Thorp JM, Rosas L, Bowes WA. The natural history of thrombocytopenia associated with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 163 : 1142–3.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 7

47. Sharma SK, Philip J, Whitten CW, Padakandla UB, Landers DF. Assesment of changes in coagulation in parturients with preeclampsia using thromboelastography. Anesthesiology 1999 ; 90 : 385–90.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : –1	Tot : 1

48. Rinder HM, Bonan JL, Anandan S, Rinder CS, Rodriges PA, Smith BR. Non invasive measurement of platelet kinetics in normal and hypertensive pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 117–22.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 0	Tot : 1

49. Rakoczi I, Tallian F, Bagdany S, Gati I. Platelet life-span in normal pregnancy and preeclampsia as determined by a non-radioisotope technique. Thromb Res 1979 ; 15 : 553–6.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 2

50. Perry KG Jr, Martin JN Jr. Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1992 ; 35 : 338–50.
51. Inglis TCM, Stuart J, George AJ, Davies AJ. Haemostatic and rheological changes in normal pregnancy and preeclampsia. Br J Haematol 1982 ; 50 : 461–5.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 4

52. Samuels P, Main EK, Tomaski A, Mennuti MT, Gabbe SG, Cines DB. Abnormalities in platelet antiglobulin tets in preeclamptic mothers and their neonates. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 157 : 109–13.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

53. Konijnenberg A, Stokkers EW, Van Der Post JAM, Schaap MCL, Boer K, Bleker OP, et al. Extensive platelet activation in preeclampsia compared with normal pregnancy : enhanced expression of cell adhesion molecules. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 176 : 461–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

54. Karalis I, Nadar SK, Al Yemeni E, Blann AD, Lip GHY. Platelet activation in pregnancy-induced hypertension. Thrombosis Research 2005 ; 116 : 377–83.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

55. Holthe MR, Lyberg T, Staff AC, Berge LN. Leukocyte-platelet interaction in pregnancies complicated with preeclampsia. Platelets 2005 ; 16 : 91–7.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

56. Norris LA, Sheppard BL, Burke G, Bonnar J. Platelet activation in normotensive and hypertensive pregnancies complicated by intrauterine growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1994 ; 101 : 209–14.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

57. Zemel MB, Zemel PC, Berry S, Norman G, Kowalczyk C, Sokol RJ, et al. Altered platelet calcium metabolism as an early predictor of increased peripheral vascular resistance and preeclampsia in urban black women. N Engl J Med 1990 ; 323 : 434–8.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

58. Kelton JG, Hunter DJS, Neame PB. A platelet function defect in preeclampsia. Obstet.Gynecol 1985 ; 65 : 107–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

59. Orlikowski CEP, Rocke A, Murray WB, Gouws E, Moodley J, Kenoyer DG, et al. Thromboelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. Br J Anaesth 1996 ; 77 : 157–61.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

60. Kobayashi T, Terao T. Preeclampsia as chronic disseminated intravascular coagulation. Study of two parameters : thrombin-antithrombin III complex and D-dimers. Gynecol Obstet Invest 1987 ; 24 : 170–8.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

61. De Boer K, Ten Cate JW, Sturk A, Borm JJJ, Treffers PE. Enhanced thrombin generation in normal and hypertensive pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989 ; 160 : 95–100.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

62. Reinthaller A, Mursch-Edlmaye G, Tatra G. Thrombin-antithrombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorders and after delivery. Br J Obstet Gynecol 1990 : 97 : 506–10.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

63. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehmann M, Viville B, Langer B, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia : a case-control study. Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 29–34.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 4	Tot : 6

64. Weenink GH, Treffers PE, Vijn P, Smorenberg-Schroorl ME, Ten Cate JW. Antithrombin III levels in preeclampsia correlate with maternal and fetal morbidity. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 148 : 1092–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

65. Weiner KP, Kwaan HC, Xu C, Paul M, Burmeister L, Hauck W. Antithrombin III activity in women with hypertension during pregnancy. Obstet Gynecol 1985 ; 65 : 301–6.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

66. Friedman KD, Borok Z, Owen J. Heparin cofactor activity and antithrombin III antigen levels in preeclampsia. Thromb Res 1986 ; 43 : 409–16.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

67. Paternoster DM, Stella A, Simioni P, Girolami A, Snijders D. Activated protein C resistance in normal and pre-eclamptic pregnancies. Gynecol Obstet Invest 2002 ; 54 : 145–9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

68. Bombeli T, Raddatz-Mueller P, Fehr J. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 382–9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

69. Hayashi M, Hamada Y, Ohkura T. Thrombin–antithrombin complex and a -plasmin inhibitor– 2 plasmin complex levels after cesarean section in normal pregnancies and pre-eclampsia. International J Gynecol Obstet 2003 ; 82 : 213–6.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

70. Erez O, Romero R, Kim SS, Kim JS, Kim YM, Wildman DE, et al. Over-expression of the thrombin receptor (PAR-1) in the placenta in preeclampsia : a mechanism for the intersection of coagulation and inflammation. J Matern Fetal Neonatal Med 2008 ;21 : 345–55. NA
71. Lockwood CJ, Toti P, Arcuri F, Norwitz E, Funai EF, Huang ST, et al. Thrombin Regulates Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 (sFlt-1) Expression in First Trimester Decidua. Am J Path 2007 ; 170 : 1398–405. NA
72. Tusar K, Giri, Douglas M. Tollefsen. Placental dermatan sulfate : isolation, anticoagulant activity, and association with heparin cofactor II. Blood 2006 ; 107 : 2753–8. NA
73. Matta P, Lockwood CJ, Schatz F, Krikun G, Rahman M, Buchwalder L, et al. Thrombin regulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in human first-trimester and term decidual cells. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 196 : 268–71. NA

74. O'Sullivan CJ, Allen NM, O'Loughlin AJ, Friel AM, Morrison JJ. Thrombin and PAR1-activating peptide : Effects on human uterine contractility in vitro. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1098-105. NA
75. Chaiworapongsa T, Yoshimatsu J, Espinoza J, Kim YM, Berman S, Edwin S, et al. Evidence of in vivo generation of thrombin in patients with small-for-gestational-age fetuses and pre-eclampsia. J Matern Fetal Neonatal Med 2002 ; 11 : 362-7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

76. VanWijk MJ, Boer K, Berckmans RJ, Meijers JC, van der Post JA, Sturk A, et al. Enhanced coagulation activation in preeclampsia : the role of APC resistance, microparticles and other plasma constituents. Thromb Haemost 2002 ; 88 : 415-20. NA
77. Shu F, Sugimura M, Kanayama N, Kobayashi H, Kobayashi T, Terao T. Immunohistochemical study of annexin V expression in placentae of preeclampsia. Gynecol Obstet Invest 2000 ; 49 : 17-23.
78. Graeff H, Von Hugo R, Schrock R. Recent aspects of hemostasis, hematology and hemorheology in preeclampsia-eclampsia. Eur J Obstet Gynec Reprod Biol 1984 ; 17 : 91-102.
79. Grisaru D, Zwang E, Peyser MR, Lessing JB, Eldor A. The procoagulant activity of red blood cells from patients with severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1997 ; 177 : 1513-6.
80. Kaibara M, Mitsuhashi Y, Watanabe T, Tamiaki F, Nishihira M, Sadatsuki M, et al. Effects of red cells on the coagulation of blood in normal and preeclamptic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 402-5.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

81. Thorburn J, Drummond MM, Whigham KA, Lowe GDO, Forbes CD, Prentice CRM, et al. Blood viscosity and haemostatic factors in late pregnancy, pre-eclampsia and fetal growth retardation. Br J Obstet Gynaecol 1982 ; 89 : 117-22.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

82. Cunningham FG, Lowe T, Guss S, Mason R. Erythrocyte morphology in women with severe preeclampsia and eclampsia. Preliminary observations with scanning electron microscopy. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 153 : 358-63.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 0	Tot : 0

83. Von Dadelszen P, Wilkins T, Redman CWG. Maternal peripheral blood leucocytes in normal and preeclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 576-81.

Cr : 0	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 1

84. Kobayashi H, Sadakata H, Suzuki K, She MY, Shibata S, Terao T. Thrombomodulin release from umbilical endothelial cells initiated by preeclampsia plasma-induced neutrophil activation. Obstet Gynecol 1998 ; 92 : 425-30.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

85. Bellart J, Gilabert R, Angles A, Piera V, Miralles RM, Monasterio, et al. Tissue factor levels and high ratio fibrinopeptide A : D-dimer as a measure of endothelial procoagulant disorder in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 594-7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot :	3

86. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. Pathologic Features of the Placenta in Women With Severe Pregnancy Complications and Thrombophilia. Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 1041-4.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

87. Aharon A, Lanir N, Drugan A, Brenner B. Placental TFPI is decreased in gestational vascular complications and can be restored by maternal enoxaparin treatment. J Thromb Haemost 2005 ; 3 : 2355-7.
88. Glueck CJ, Kupferminc MJ, Fontaine RN, Wang P, Weksler BB, Eldor A. Genetic hypofibrinolysis in complicated pregnancies. Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 44-8.
89. De Maat MP, Jansen MW, Hille ET, Vos HL, Bloemenkamp KW, Buitendijk S, et al. Preeclampsia and its interaction with common variants in thrombophilia genes. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1588-93.
90. Alacacioğlu I, Ozcan MA, Alacacioğlu A, Polat M, Yüksel F, Demirkan F, et al. Plasma levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in normal and preeclamptic pregnant women. Thromb Res 2004 ; 114 : 155-9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

91. Antovic JP, Rafik Hamad R, Antovic A, Blombäck M, Bremme K. Does thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) contribute to impairment of fibrinolysis in patients with preeclampsia and/or intrauterine fetal growth retardation ? Thromb Haemost 2002 ; 88 : 644-7.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 4

92. Baptista-Gonzalez HA, Rosenfeld-Mann F, Saavedra-Trejo MR, Castro-Lopezj L, Penuela-Olaya MA. Changes in the thrombophilic status in patients with pre-eclampsia. Ginecol Obstet Mex 1999 ; 67 : 176-82.
93. Mjahed K, Hammamouchi B, Hammoudi D, Harti A, Miguil M, Barrou L. Analyse critique des troubles de l'hémostase au cours de l'éclampsie. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1998 ; 27 : 607-10.
94. Borok Z, Weitz J, Owen J, Auerbach M, Nossel HL. Fibrinogen proteolysis and platelet alpha-granule release in preeclampsia/eclampsia. Blood 1984 : 63 : 525-31.

95. Gaffney PJ, Creighton LJ, Callus M, Thorpe R. Monoclonal antibodies to crosslinked fibrin degradation products (XL-FDP). II. Evaluation in a variety of clinical conditions. Br J Haematol 1988 ; 68 : 91–6.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 4

96. Trofatter KF, Howell ML, Greenberg CS, Hage ML. Use of the Fibrin D-Dimer in screening for coagulation abnormalities in preeclampsia. Obstet Gynecol 1989 ; 73 : 435–39.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

97. Ho CH, Yang ZL. The predictive value of the hemostasis parameters in the development of preeclampsia. Thromb Haemost 1992 ; 67 : 214–8.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 0	Tot : 1

98. Verduzco Rodriguez L, Puebla GE, Manffrini MF, Ariza LB. D-Dimer in different stages of pregnancy toxemia. A pilot study. Gynecol Obstet Mex 1998 ; 66 : 77–80.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

99. Nakashima A, Kobayashi T, Terao T. Fibrinolysis during normal pregnancy and severe preeclampsia : relationships between plasma levels of plasminogen activators and inhibitors. Gynecol Obstet Invest 1996 ; 42 : 95–101.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

100. Schjetlein R, Haugen G, Wisloff F. Markers of intravascular coagulation and fibrinolysis in preeclampsia : association with intrauterine growth retardation. Acta Obstet Gynecol Scand 1997 ; 76 : 541–6.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

101. Sibai BM, Kustermann L, Velasco J. Current understanding of severe preeclampsia, pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and postpartum acute renal failure : different clinical syndromes or just different names. Curr Opin Nephrol Hypertens 1994 ; 3 : 436–45. NA
102. Pourrat O, Beaufils F. Insuffisance rénale aiguë du post-partum. In : Insuffisance rénale aiguë en réanimation. Paris : Elsevier ; 2003. p. 295–309. NA
103. Furlan M, Robles R, Galbusera M, Remuzzi G, Kyrle PA, Brenner B, et al. Von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 1998 ; 339 : 1578–84. NA
104. Lattuada A, Rossi E, Calzarossa C, Candolfi R, Mannucci PM. Mild to moderate reduction of a von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in pregnant women with HELLP microangiopathic syndrome. Haematologica 2003 ; 88 : 1029–34.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

105. Hulstein JJ, van Runnard Heimel PJ, Franx A, Lenting PJ, Bruinse HW, Silence K, et al. Acute activation of the endothelium results in increased levels of active von Willebrand factor in hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets (HELLP) syndrome. J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 2569–75. NA
106. Brenner B. Clinical management of thrombophilia-related placental vascular complications. Blood 2004 ; 103 : 4003–9. NA
107. De Moerloose P. Le syndrome des anticorps antiphospholipides. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B, eds. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier ; 1995. p. 507–28.
108. Preston FE, Rosendaal FR, Walker ID, Briet E, Berntorp E, Conard J, et al. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia. Lancet 1996 ; 348 : 913–6.
109. Kupferminc MJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar-Am A, Jaffa A, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999 ; 340 : 9–13.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

110. Van Pampus MG, Dekker GA, Wolf HW, Huijgens PC, Koopman MMW, Von Blomberg ME, et al. High prevalence of hemostatic abnormalities in women with a history of severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1146–50.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

111. Peltier JY, De Mazancourt P, Beaufils F, Benmebarek Y, Doleans M, Richard L, et al. Incidence of metabolic and hemostatic variables in 72 women with pregnancy-induced hypertension. Thromb Haemost 1999 ; 82 : A1681.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

112. Dizon-Townson DS, Nelson LM, Easton K, Ward K. The factor V Leiden may predispose women to severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1996 ; 175 : 902–5.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

113. Wiener-Megnani Z, Ben-Shlomo I, Goldberg Y, Shalev E. Resistance to activated protein C and the Leiden mutation : High prevalence in patients with abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol 1998 ; 179 : 1565–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

114. Dekker GA, de Vries JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PC, Von Blomberg BME, Jackobs C. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 1042–8.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 0	Tot : 1

115. Von Tempelhoff GF, Heilmann L, Spanuth E, Kunzmann E, Hommel G. Incidence of the Factor V Leiden-mutation, Coagulation Inhibitor Deficiency, and Elevated Antiphospholipid-antibodies in Patients with Preeclampsia or HELLP Syndrome. Thrombosis Research 2000 ; 100 : 363-5.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

116. De Vries JIP, Dekker GA, Huijgens PC, Jackobs C, Blomberg BME, Van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1997 ; 104 : 1248-54.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

117. Krauss T, Augustin HG, Osmers R, Meden H, Unterhalt M, Kuhn W. Activated Protein C resistance and factor V leiden in patients with hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. Obstet Gynecol 1998 ; 92 : 457-60.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 0	Tot : 1

118. Khong TY, Hague WM. The placenta in maternal hyperhomocysteinaemia. Br J Obstet Gynaecol 1999 ; 106 : 273-8. NA
119. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia : a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. J Matern Fetal Med 1998 ; 7 : 277-86. NA
120. De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvetot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, Van De Meer F, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis : a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 975-80.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

121. Kahn SR, Platt RW, McNamara H, Rozen R, Chen MF, Genest J Jr., et al. Inherited Thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort : the montreal preeclampsia study. Am J Obstet Gynecol 2009 ; 200 : 151-9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 4	Tot : 6

122. Dalmáz CA, Santos KG, Botton MR, Tedoldi CL, Roisenberg I. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population. Blood Cells Mol Dis 2006 ; 37 : 107-10.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 4	Tot : 6

123. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006 ; 4 : 295-306.
124. Stone S, Hunt BJ, Khamashta MA, Bewley SJ, Nelson-Piercy C. Primary antiphospholipid syndrome in pregnancy : an analysis of outcome in a cohort of 33 women treated with a rigorous protocol. J Thromb Haemost 2005 ; 3 : 243-5.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 3	Tot : 5

125. Pauzner R, Dulizky M, Carp H, Mayan H, Kenett R, Farfel Z, et al. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome. J Thromb Haemost 2003 ; 1 : 1758-63.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

126. Queyrel V, Ducloy-Bouthors AS, Michon-Pasturel U, Hachulla E, Dubucquoi S, Caron C, et al. Antiphospholipid antibodies in HELLP syndrome : clinical and biological study in 68 women. Rev Med Interne 2003 ; 24 : 158-64.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 1	Tot : 3

127. Mohan Rao V, Hoang AD, Rapaport SI. Mechanism and Effects of the Binding of Lupus Anticoagulant IgG and Prothrombin to Surface Phospholipid. Blood 1996 ; 88 : 4173-82. NA
128. Galli M, Barbui T. Antiprothrombin antibodies : Detection and clinical significance in the antiphospholipid syndrome. Blood 1999 ; 93 : 2149-57. NA
129. Jacob JH, Wu XX, Andrée HAM, Ross JBA, Rusinova E, Gascon-Lema MG, et al. Antiphospholipid antibodies accelerate plasma coagulation by inhibiting annexin-V binding to phospholipids : A "Lupus procoagulant" phenomenon. Blood 1998 ; 92 : 1652-60. NA
130. Chamley LW, Duncalf AM, Mitchell MD, Johnson PM. Action of anticardiolipin and antibodies to beta2-glycoprotein-I on trophoblast proliferation as a mechanism for fetal death. Lancet 1998 ; 352 : 1037-8. NA
131. Empson M, Lassere M, Craig J, Scott J. Prevention of recurrent miscarriage for women with antiphospholipid antibody or lupus anticoagulant. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; 18 : CD002859.
132. Pritchard JA, Cunningham FG, Pritchard SA, Mason RA. How often does maternal preeclampsia-eclampsia incite thrombocytopenia in the fetus ? Obstet Gynecol 1987 ; 69 : 292-5.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

133. Cederholm-Williams SA, Spencer JAD, Wilkinson AR. Plasma levels of selected haemostatic factors in newborn babies. Thromb Res 1981 ; 23 : 555-8.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

134. Zanardo V, Savio V, Sabrina G, Franzoi M, Zerbinati P, Fadin M, et al. The effect of pre-eclampsia on the levels of coagulation and fibrinolysis factors in umbilical cord blood of newborns. Blood Coagul Fibrinolysis 2005 ; 16 : 177-81.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

135. Tanjung MT, Siddik HD, Hariman H, Koh SC. Coagulation and fibrinolysis in preeclampsia and neonates. Clin Appl Thromb Hemost 2005 ; 11 : 467–73.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

136. Ophir E, Dourleshter G, Hirsh Y, Fait V, German L, Bornstein J. Newborns of pre-eclamptic women : a biochemical difference present in utero. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 : 1172–8.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : NA	Ni : 2	Tot : 3

137. Andresen MS, Iversen N, Abildgaard U. Overall haemostasis potential assays performed in thrombophilic plasma : the effect of preactivating protein C and antithrombin. Thrombosis Research 2003 ; 108 : 323–8. NA
138. Whitten CW, Greilich PE. Thromboelastography Past, Present, and Future. Anesthesiology 2000 ; 92 : 1223–5. NA
139. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies. BMJ 1997 ; 3 14 : 253–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 6

140. Riyazi N, Leeda M, De Vries JL, Huijgens PC, Van Geijn HP, Dekker GA. Low -molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction : a preliminary study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 ; 80 : 49–54.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

141. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nat Med 2004 ; 10 : 1222–6.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 3

142. Carp H, Dolitzky M, Inbal A. Thromboprophylaxis improves the live birth rate in women with consecutive recurrent miscarriages and hereditary thrombophilia. J Thromb Haemost 2003 ; 1 : 433–8.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 3

143. Paidas M, Ku DH, Triche E, Lockwood C, Arkel Y. Does heparin therapy improve pregnancy outcome in patients with thrombophilias ? J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1194–5.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 5

144. Grandone E, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1187–8.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 5

145. Conard J. Antithrombotic prophylaxis in women with thrombophilia and pregnancy complications. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1190–2.

Cr : 1	Di : 1	BB/R 1	Ni : 2	Tot : 5

146. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, De Carolis S, Giancarlo P, et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia : low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. Hypertens Pregnancy 2006 ; 25 : 115–27.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 5

147. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1183–4.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 5

148. Gris JC, Mercier E, Quere I, Lavigne-Lissalde G, Cochery-Nouvellon E, Hoffet M, et al. Low-molecular-weight heparin versus low-dose aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. Blood 2004 ; 103 : 3695–9.

Cr : 1	Di : 0	BB/R 1	Ni : 5	Tot : 7

149. Howie PW, Prentice CR, Forbes CD. Failure of heparin therapy to affect the clinical course of severe preeclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1975 ; 82 : 711–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 5

150. Forestier F, Sole Y, Aiach M, Alhenc-Gelas M, Daffos F. Absence of transplacental passage of fragmin (Kabi) in the second and third trimesters of pregnancy. Thromb Haemost 1992 ; 67 : 180–1. NA
151. Deruelle P, Denervaud M, Hachulla E, Ducloy-Bouthors AS, Valat AS, Puech F, et al. Use of low-molecular-weight heparin from the first trimester of pregnancy : a retrospective study of 111 consecutive pregnancies. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 127 : 73–8. NA
152. Leperc J, Conard J, Borel-Derlon A, Darmon JY, Boudignat O, Francoual C, et al. Venous thromboembolism during pregnancy : a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. BJOG 2001 ; 108 : 1134–40. NA
153. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, Kruger WD, Phillipson BE, et al. Reduction of plasma homocyst(e)ine levels with folic acid in patients with coronary heart disease. N Engl J Med 1998 ; 338 : 1009–15. NA
154. Martin JN, Files JC, Blake PG, Norman PH, Martin RW, Hess LW, et al. Plasma exchange for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 126–37.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 2

155. Martin JN, Files JC, Blake PG, Perry KG, Morrison JC, Norman PH. Postpartum plasma exchange for atypical preeclampsia-eclampsia as HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) syndrome. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1107–25.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 2

156. Watson WJ, Katz VL, Bowes WA. Plasmapheresis during pregnancy. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 451–7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 2

157. Del Fante C, Perotti C, Viarengo G, Gallini GS, Tinelli C, Salvaneschi L. Daily plasma-exchange for life-threatening class I HELLP syndrome with prevalent pulmonary involvement. Transfus Apher Sci 2006 ; 34 : 7–9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 2

158. Wang Y, Walli AK, Schulze A, Blessing F, Fraunberger P, Thaler C, et al. Heparin-mediated extracorporeal low density lipoprotein precipitation as a possible therapeutic approach in preeclampsia. Transfus Apher Sci 2006 ; 35 : 103–10. NA
159. Sibai BM, Ramanathan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000–6. NA
160. Shinyama H, Akira T, Uchida T, Hirahara K, Watanabe M, Kagitani Y. Antithrombin III prevents renal dysfunction and hypertension induced by enhanced intravascular coagulation in pregnant rats : pharmacological confirmation of the benefits of treatment with antithrombin III in preeclampsia. J Cardiovascular Pharmacol 1996 ; 27 : 702–11. NA
161. Harada N, Okajima K, Kushimoto S, Isobe H, Tanaka K. Antithrombin reduces ischemia/reperfusion injury of rat liver by increasing the hepatic level of prostacyclin. Blood 1999 ; 93 : 157–64. NA
162. Terao T. Coagulopathy in preeclampsia. Biomedical Progress 2000 ; 13 : 10–4.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

163. Terao T, Kobayashi T, Imai N, Oda H, Karasawa T. Pathological state of the coagulatory and fibrinolytic system in preeclampsia and the possibility of its treatment with AT III concentrate. Asia-Oceania J Obstet Gynaecol 1989 ; 15 : 25–32.

Cr : 1	Di : 1	BB/R 1	Ni : 4	Tot : 7

164. Paternoster DM, De Fusco D, Tambuscio B. Treatment with antithrombin III AT III concentrate in preeclampsia. Intern J Gynecol Obstet 2000 ; 71 : 175–6.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

165. Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F, Milani M, Nicolini U, Girolami A. Efficacy of AT in preeclampsia : a case-control prospective trial. Thromb Haemost 2004 ; 91 : 283–9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 3	Tot : 6

166. Di Micco B, Colonna G, Di Micco P, Di Micco G, Russo BM, Macalello MA, et al. Anti-thrombin action of low-dose acetylsalicylic acid. Eur J Pharmacol 2003 ; 460 : 59–62. NA
167. Maruyama I. Recombinant thrombomodulin and activated protein C in the treatment of disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost 1999 ; 82 : 718–21. NA
168. Eschwege V, Toti F, Robert A, Freyssinet JM. Les antithrombotiques : perspectives. In : Sampol J, Arnoux D, Boutière B, eds. Manuel d'hémostase. Paris : Elsevier ; 1995. p. 757–72. NA
169. Dekker GA, Van Geijn HP. Endothelial dysfunction in preeclampsia. Part II : Reducing the adverse consequences of endothelial cells dysfunction in preeclampsia ; therapeutic perspectives. J Perinat Med 1996 ; 24 : I19–39. NA
170. Vigil-De Gracia P. Addition of platelet transfusions to corticosteroids does not increase the recovery of severe HELLP syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006 ; 128 : 194–8.
171. Magann EF, Bass D, Chauhan SP. Antepartum corticosteroids : disease stabilization in patients with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 1148–53.
172. O'Brien JM, Milligan DA, Barton JR. Impact of high-dose corticosteroid therapy for patients with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 921–4.
173. Martin JN, Thigpen BD, Rose CH, Cushman J, Moore A, May WL. Maternal benefit of high-dose intravenous corticosteroid therapy for HELLP syndrome. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 189 : 830–4.
174. Martin JN, MD, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome : The integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 914–34.
175. Isler CM, Barrilleaux PS, Magann EF, Bass JD, Martin JN Jr. A prospective, randomized trial comparing the efficacy of dexamethasone and betamethasone for the treatment of antepartum HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 1332–9.
176. Tompkins MJ, Thiagarajah S. HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome : The benefit of corticosteroids. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 304–9.

177. Dreyfus M, Tissier I, Ndocko MA, Denoual I, Baldauf JJ, Ritter J. Corticosteroid therapy for conservative management in marginally-viable pregnancy complicated by HELLP syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1999 ; 85 : 233–4.
178. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Parretti E, Mignosa M, Piccioli A, et al. Time Course of Recovery and Complications of HELLP. Syndrome with Two Different Treatments : Heparin or Dexamethasone. Thromb Res 2001 ; 102 : 99–105.
179. Yalcin OT, Sener T, Hassa H, Ozalp S, Okur A. Effects of postpartum corticosteroids in patients with HELLP syndrome. Intern J Gynecol Obstet 1998 ; 61 : 141–8.
180. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, Terrone DA, Bass JD, Martin JN Jr. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. Intern J Gynecol Obstet 2003 ; 80 : 291–7.
181. Vigil-De Gracia P, Garcia-Caceres E. Dexamethasone in the post-partum treatment of HELLP syndrome. Intern J Gynecol Obstet 1997 ; 59 : 217–21.
182. Tsatsaris V, Carbonne B, Dupré La Tour M, Cabrol D, Milliez J. Is conservative treatment of HELLP syndrome safe ? Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 ; 80 : 139–41.
183. Fonseca JE, Mendez F, Catano C, Arias F. Dexamethasone treatment does not improve the outcome of women with HELLP syndrome : A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 193 : 1591–8.
184. Sher G. Statland BE. Abruptio placentae with coagulopathy : a rational basis for management. Clin Obstet Gynecol 1985 ; 28 : 15–23.
185. Ahonen J, Jokela R, Korttila K. An open non-randomized study of recombinant activated factor VII in major post-partum haemorrhage Acta Anaesthesiol Scand 2007 ; 51 : 929–36.
186. Maki M, Terao T, Ikenuo T, Takeruma T, Sekiba K, Shirakawa K, et al. Clinical evaluation of antithrombin III concentrate (BI 6.013) for disseminated intravascular coagulation in obstetrics. Gynecol Obstet Invest 1987 ; 23 : 230–40.
187. Bragenberg R, Bodensohn M, Burger U. Antithrombin-III substitution in preterm infants-effects on intracranial hemorrhage and coagulation parameters. Biol Neonate 1997 ; 72 : 76–83.
188. Greer IA. Thrombosis in pregnancy : maternal and fetal issues. Lancet 1999 ; 353 : 1258–65.
189. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. Recommandations pour la pratique clinique SFAR 2005. NA
190. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium-a register-based case-control study. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 198 : 233–7.

Chapitre 18

Pronostic des nouveau-nés de mère prééclamptique

V. Zupan-Simunek

Service de néonatologie, hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la Porte-de-Trivaux, 92141 Clamart cedex, France

Mots-clés : Prématurité ; Suivi des prématurés ; Paralysie cérébrale ; Encéphalopathie néonatale

Keywords: Preterm infants; Perinatal outcome; Perinatal outcome; Follow-up; Cerebral palsy; Neonatal encephalopathy

Résumé

La prééclampsie (PE) est associée à trois risques essentiels pour le fœtus : mort périnatale, retard de croissance et prématurité. Les morts périnatales concernent spécifiquement les fœtus avec retard de croissance intra-utérin (RCIU) et les situations compliquées d'asphyxie (par exemple en cas d'hématome rétroplacentaire). Pour les nouveau-nés eutrophes, sans asphyxie périnatale, la mortalité néonatale est liée à l'âge gestationnel ; le contexte de PE ne l'augmente pas. La morbidité néonatale est également directement liée au degré de prématurité. La PE n'augmente pas le risque de complications sauf chez les nouveau-nés hypotrophes. L'association grande prématurité et RCIU est associée à un risque élevé de pathologie respiratoire prolongée. Les complications neurologiques de la prématurité ne sont pas augmentées par la PE. Toutefois, quel que soit l'âge gestationnel, un contexte d'hématome rétroplacentaire (HRP) et/ou d'asphyxie altère le pronostic neurologique, surtout en cas d'encéphalopathie néonatale. En dehors de ces situations, le devenir neurodéveloppemental dépend du degré de prématurité et n'est pas modifié par le contexte de PE. Les enfants avec un RCIU ont un risque d'hypertension et d'intolérance glucidique à l'âge adulte. Les PE compliquées de stéatose aiguë gravidique peuvent révéler un déficit congénital d'oxydation des acides gras à longue chaîne chez l'enfant.

Abstract

Prognosis in newborns after mother's preeclampsia

Preeclampsia (PE) is associated with 3 main risks for the fetus : perinatal death, intrauterine growth restriction (IUGR), preterm birth. Perinatal mortality is increased in infants with IUGR or asphyxia. Conversely, mortality and morbidity associated with preterm birth are not altered by PE without IUGR or asphyxia. Very preterm infant with IUGR are exposed to high risk of prolonged respiratory insufficiency. Neurological complications

of prematurity are not more frequent in infants born to mothers with PE. Nevertheless birth asphyxia, (i.e. placental abruption) is associated with impaired neurological outcome especially in infants with neonatal encephalopathy. Long term outcome of infants born to mothers with PE is strongly correlated to gestational age. IUGR increases the risk of hypertension and metabolic syndrome in adulthood. Acute fatty liver of pregnancy can by caused by a fetal fatty-acid oxidation disorder.

Introduction

La prééclampsie (PE) est associée à trois risques essentiels pour le fœtus : prématurité, retard de croissance, mort fœtale [1].

Prééclampsie et prématurité

En France, dans la population Epipage (1997), les pathologies hypertensives gravidiques représentaient la 3e cause de grande prématurité (22 %) après les ruptures prématurées des membranes et les menaces d'accouchement prématuré [2]. Cette grande prématurité, liée aux pathologies hypertensives, est médicalement induite dans 90 % des cas [2].
L'impact des pathologies hypertensives gravidiques sur la prématurité tardive (34–36 SA) est encore peu étudié. L'étude française Epipage apporte des données précises sur la survie (figure 1) et sur le devenir à long terme de ces enfants (tableau 1) [3,4].

Mortalité périnatale liée aux prééclampsies

Mortalité fœtale

Dans les pays en voie de développement, les pathologies hypertensives gravidiques sont la première cause de mort fœtale in utero (MFIU) [5].
Dans les pays développés, les morts fœtales attribuables aux PE ont fortement régressé en 20 ans [6]. Les PE et les autres pathologies hypertensives gravidiques restent un contexte fréquent de mortalité fœtale mais le décès est plutôt attribuable au retard de croissance in utero (RCIU) [7]. Dans le cadre des pathologies hypertensives, le risque de mort fœtale semble spécifiquement lié aux PE sévères, le lien n'est pas aussi clair pour les PE modérées [1,8,9], car ce risque concerne spécifiquement les fœtus hypotrophes.
L'hématome rétroplacentaire (HRP) est une cause de mort fœtale secondaire aux PE mais ce risque de décès fœtal varie en fonction de la surveillance maternelle [10].

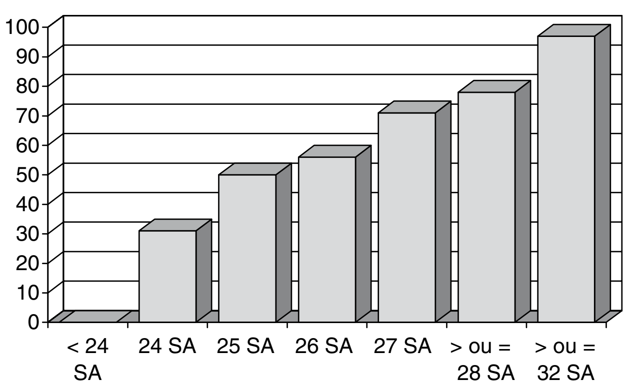


Figure 1. Taux de survie des grands prématurés de la cohorte Epipage (d'après [3]).

Tableau 1.
Devenir à cinq ans des grands prématurés de la cohorte Epipage (d'après [4]).

	24–28 SA	29–32 SA	Population contrôle à terme
Déficiences sévères	8 %	4 %	0,3 %
Déficiences modérées	14 %	8 %	3 %
Déficiences légères	26 %	24 %	8 %
Paralysie cérébrale	14 %	6 %	–
Quotient de développement < −1 DS	32 %		12 %
Quotient de développement < −2 DS	12 %		3 %
Prise en charge médicale ou paramédicale à 5 ans	42 %	31 %	16 %

Déficience sévère : paralysie cérébrale sans possibilité de marche ou retard mental sévère (quotient de développement < −3 DS) ou déficience sensorielle sévère ; déficience modérée : paralysie cérébrale avec marche assistée ou retard mental modéré (quotient de développement entre −2 DS et −3 DS) ; déficience mineure : paralysie cérébrale avec marche autonome ou quotient de développement entre −1 DS et −2 DS ou déficience visuelle (acuité visuelle d'un œil < 3/10).

Mortalité néonatale

Le risque de mortalité périnatale est globalement augmenté en cas de PE, avec un risque relatif de 3 à 4 pour les PE sévères [9]. Ce risque concerne en fait tous les fœtus hypotrophes, quelle que soit la nature de l'hypertension gravidique (PE et autres hypertensions induites par la grossesse) ; la mortalité n'est pas augmentée en cas d'hypertension gravidique pour les fœtus eutrophes. Le risque est maximal (RR = 15) pour les fœtus hypotrophes en contexte de PE sévère [9].

Morbidité néonatale — Particularités des nouveau-nés de mère prééclamptique

La morbidité néonatale des nouveau-nés de mère prééclamptique est essentiellement liée à la prématurité [11].

Morbidité non neurologique

Chez les grands prématurés, la morbidité non neurologique est équivalente dans la plupart des études qu'il y ait ou non PE [11,12], en particulier pour les détresses respiratoires, les infections nosocomiales, la rétinopathie. Les mêmes données sont retrouvées chez les extrêmes prématurés [13–15]. Cependant, Hiett et al. ont rapporté plus de complications respiratoires, très corrélées au poids de naissance, chez les prématurés de moins de 28 semaines nés en contexte de PE sévère [16]. Pour Kurkinen-Räty et al., le risque de détresse respiratoire et de séquelles respiratoires était plus élevé chez les enfants issus d'une prématurité médicalement induite (dont 57 % pour PE) par rapport à ceux issus d'une prématurité spontanée [17]. Le risque de dysplasie bronchopulmonaire est augmenté chez les grands prématurés hypotrophes mais indépendamment d'une PE. Le risque d'entérocolite est augmenté dans certaines études [18] alors qu'il ne l'est pas dans d'autres [11,12].

La présence ou non d'un HELLP syndrome n'influence pas la morbidité néonatale [10].
Un travail a montré que, pour les enfants proches du terme, toutes les pathologies hypertensives gravidiques augmentent la morbidité néonatale : les taux d'hospitalisation en soins intensifs néonatals étaient respectivement de 57,1 vs 34,5 %, 33,3 vs 10,7 %, 25,6 vs 8,7 % à 35, 36 et 37 semaines [19].

Morbidité neurologique

Les données sont plus hétérogènes. Chez les grands prématurés, le risque de lésions cérébrales sévères (hémorragies intraventriculaires, intraparenchymateuses, leucomalacies périventriculaires cavitaires) apparaît diminué pour les nouveau-nés de mère hypertendue [20,21]. Les hémorragies intracrâniennes sévères des prématurés ont diminué ces dernières décennies, surtout pour les prématurés de mère prééclamptique [22].
Toutefois, dans la population Epipage, le risque d'hémorragie intraparenchymateuse était augmenté chez les grands prématurés avec RCIU [20]. Ce risque de lésions hémorragiques chez les fœtus ou chez les nouveau-nés ayant une hypotrophie d'origine vasculaire placentaire est mieux prédit par l'importance du RCIU que par les anomalies du Doppler cérébral fœtal.
Chez les fœtus avec RCIU, on observe parfois un hypodéveloppement du cervelet qui est associé, pour certains, à un plus grand risque de mort périnatale [23]. Pour d'autres, cet élément n'a pas de valeur pronostique [24]. Après la naissance, la mise en évidence chez le prématuré d'un hypodéveloppement du cervelet n'est pas clairement corrélée au pronostic neurologique [25]. Le lien entre PE et trouble du développement cérébelleux n'est pas établi.
La PE est un facteur de risque d'encéphalopathie chez le nouveau-né à terme [26]. Ces encéphalopathies en contexte de PE ont une origine ante-partum [27] mais peuvent être aggravées par une asphyxie intra-partum. Pour élucider ces facteurs au cas par cas, il est nécessaire de rassembler les éléments anamnestiques, cliniques, biologiques et de faire une imagerie cérébrale précoce chez le nouveau-né [28].
Chez les nouveau-nés à terme ou proches du terme, la PE est un facteur de risque pour les thromboses du sinus veineux [29] et les accidents vasculaires cérébraux artériels [30].

Croissance fœtale

Les PE précoces (< 37 SA) sont associées à un risque bien connu de RCIU [1]. Ce risque est augmenté en cas de PE récurrente et en cas de tabagisme. Les PE à terme sont associées à la fois à un risque de RCIU et de macrosomie [31]. Pour Rassmussen et Irgens, cette donnée suggère que les PE précoces et tardives sont deux entités physiopathologiques différentes [31].

Particularités des nouveau-nés de mère prééclamptique

Ces nouveau-nés ont d'autres particularités qui ne conduisent pas nécessairement à une morbidité :

- modifications hématologiques : érythroblastose (attribuée à l'hypoxie fœtale chronique), thrombopénie et neutropénie [32–34]. La thrombopénie est exceptionnellement responsable d'un syndrome hémorragique ; la neutropénie est modérée et n'expose pas au risque infectieux [35]. Si les paramètres hématologiques sont particulièrement bas ou ne se corrigent pas rapidement (en moins de 1 semaine), il convient de rechercher une autre cause ;

- hypotension artérielle dans les premières heures de vie [36] : cette hypotension, en règle modérée, survient indépendamment des médicaments antihypertenseurs administrés à la mère ;
- entéropathie précoce, se manifestant pas un ballonnement abdominal et un transit ralenti. Elle survient surtout chez les prématurés hypotrophes. Elle se résout en quelques jours. Les syndromes occlusifs par bouchon méconial sont parfois associés aux hypertensions maternelles mais ce sont des accidents rares [37].

Séquelles à long terme

Les études divergent quant au risque de paralysie cérébrale (CP) associé aux PE et autres hypertensions gravidiques. Pour certaines, le risque n'est pas modifié [38], pour d'autres il est diminué [39] ou à l'inverse légèrement augmenté [40]. Plusieurs raisons expliquent ces divergences :

- un facteur temps : le risque de CP semble avoir diminué régulièrement ces 20 dernières années, spécifiquement pour les grands prématurés hypotrophes et issus de mère prééclamptique [22] ;
- le facteur âge gestationnel : chez les grands prématurés, le risque de base de CP est élevé (entre 5 % et 10 %) et la PE n'aggrave pas ce risque à l'inverse d'autres circonstances de naissance, comme des facteurs infectieux. Chez l'enfant plus proche du terme ou à terme, le risque de CP est faible ($1 \cdot 10^{-2}$ entre 34 et 36 SA, $1 \cdot 10^{-3}$ pour 1000 à terme), mais la PE augmente le risque [40,41]. L'HRP augmente le risque de CP à tout âge gestationnel [40,41].

Peu de données sont disponibles sur l'influence des PE sur le devenir cognitif. Dans l'étude de Vohr et al. portant sur le devenir à 18–22 mois de 1480 enfants de moins de 1000 g, la PE n'était pas un facteur de risque de mauvais développement cognitif ou moteur [42]. Cheng et al. retrouvaient la PE comme facteur de risque de trouble cognitif modéré à 2 ans chez les prématurés de moins de 32 SA [12]. À l'inverse, dans l'étude de Cooke portant sur 280 prématurés de moins de 32 SA examinés à 7 ans, les hypertensions gravidiques n'étaient pas un facteur de QI bas [43].

Les prématurés hypotrophes ont un risque de séquelles cognitives plus élevé que les prématurés eutrophes. Ils sont également exposés à très long terme au risque de « syndrome métabolique » : obésité, diabète insulinorésistant et pathologie cardiovasculaire [44].

La PE est un facteur de risque d'encéphalopathie chez le nouveau-né à terme et le pronostic des encéphalopathies néonatales est globalement sévère [45]. Chez les enfants nécessitant une admission en réanimation, le taux de survie sans séquelle lourde n'est que de 33 %, tandis qu'il est de 75 % chez les autres. Chez les enfants survivant sans séquelle lourde (paralysie cérébrale, déficience mentale), le risque de séquelles cognitives modérées pourrait atteindre 70 % : il s'agit de troubles dans les domaines du langage, de la mémoire ou des fonctions exécutives (planification, raisonnement logique) [46,47].

Le pronostic des enfants nés à terme dans un contexte de PE mais n'ayant ni RCIU ni encéphalopathie n'a pas été spécifiquement étudié.

Pathologies transmises

Les pathologies auto-immunes sont des facteurs d'infertilité, de mort fœtale et de RCIU, mais leur lien avec la PE n'est pas clairement établi (voir chapitre 3).

Transmission des perturbations de l'hémostase

Dans la littérature, les observations de pathologies néonatales liées aux pathologies auto-immunes maternelles (par exemple les syndromes d'antiphospholipides néonatals) ne surviennent pas en contexte de PE. Concernant les pathologies prothrombotiques, le constat est du même ordre [48] : les accidents thrombo-hémorragiques fœtaux ou néonatals liés à une pathologie maternelle surviennent très rarement en contexte de PE. En pratique pour les pédiatres, il n'y a pas plus d'indication à demander un bilan auto-immun ou de coagulation maternelle au décours d'une PE qu'en présence de complications inhabituelles, par exemple une hémorragie intracrânienne anténatale ou une hémorragie intracrânienne chez un enfant proche du terme.

Cas particulier des déficits en LCHAD

Wilcken et al. en 1993 [49] puis Ibdah et al. en 1999 [50] ont rapporté des observations familiales de déficit en β-oxydation des acides gras à longue chaîne pour lesquelles la grossesse était compliquée de HELLP syndrome ou de stéatose hépatique lorsque le fœtus était porteur du déficit, alors que la grossesse était normale si le fœtus était indemne. Depuis, d'autres observations ont été décrites. Il s'agit presque toujours de déficit en LCHAD (*long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase*). Ces déficits sont responsables chez l'enfant de myocardiopathie, de troubles neurologiques, de stéatose et de risque d'hypoglycémie. Ces données ont conduit à rechercher le déficit à la naissance en cas de HELLP syndrome ou de stéatose aiguë gravidique, ou plus exactement les mutations responsables du déficit car le profil des acides gras à longue chaîne n'est altéré qu'en cas de décompensation. La conclusion des ces études est que le risque de trouver une mutation est très faible en cas de HELLP syndrome mais n'est pas négligeable en cas de stéatose gravidique [51,52]. Le dépistage des mutations à la naissance est donc envisageable en cas de stéatose aiguë gravidique. À défaut, on peut conseiller une surveillance attentive du nourrisson et la réalisation d'un profil des acides gras à longue chaîne en cas d'altération clinique.

Conséquences pratiques des médicaments administrés à la mère

Médicaments antihypertenseurs

Les inhibiteurs calciques fréquemment utilisés pendant la grossesse (nicardipine et nifédipine) n'ont pas d'effet délétère connu chez le nouveau-né [53,54]. Leur passage transplacentaire et dans le lait est faible [55] (voir chapitre 6).
Tous les bêtabloquants, et notamment le labétalol souvent utilisé pendant la grossesse, peuvent entraîner des effets néonatals bien connus : bradycardie, hypoglycémie [56]. L'aténolol est associé en plus à un risque de RCIU [56] corroboré par des études expérimentales [57].

Corticoïdes

La corticothérapie à visée maturative est systématiquement administrée à la mère en cas de risque d'accouchement avant 34 SA. Cette corticothérapie diminue la mortalité et la morbidité neurologique ou non neurologique [58]. La bétaméthasone (4 doses de 6 mg à 12 h d'intervalle) et sa forme retard (2 doses de 12 mg à 24 h d'intervalle) sont les corticoïdes de référence. Il faut désormais **proscrire la dexaméthasone en raison des risques neurologiques pour l'enfant** [59,60], liés soit à la molécule elle-même soit aux sulfites qui

en constituent un excipient en France (Soludécadron®). Les corticostéroïdes sont également parfois employés pour traiter les HELLP syndromes, et dans l'étude d'Isler et al. la dexaméthasone était associée à un meilleur contrôle de l'hypertension et des paramètres biologiques que la bétaméthasone [61]. Toutefois, d'après une méta-analyse de la Cochrane Database [62], les bénéfices en termes de mortalité et morbidité majeure tant maternelle (HRP, œdème pulmonaire, hématome ou rupture du foie) que fœtale et néonatale sont non significatifs. La prednisolone est aussi parfois utilisée dans les HELLP syndromes ; comme elle ne passe que très faiblement la barrière placentaire [63], elle ne dispense donc pas de réaliser une cure de bétaméthasone en cas de risque de grande prématurité.

Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants utilisés dans les éclampsies ont potentiellement un effet sédatif et dépresseur respiratoire chez le nouveau-né. Compte tenu du contexte, la présence systématique d'un pédiatre à la naissance est de toute façon recommandée.

Sulfate de magnésium

Le sulfate de magnésium a potentiellement des effets dépresseurs chez le nouveau-né mais les méta-analyses ne montrent pas d'augmentation de la morbidité ou de la mortalité néonatale lorsqu'il est utilisé en traitement des PE [64,65].

Aspirine

L'aspirine, donnée à faible dose chez les femmes ayant des antécédents de PE, est généralement arrêtée avant l'accouchement. Elle n'a pas d'effet délétère connu chez le fœtus et le nouveau-né [66,67].

Conclusion

Les PE augmentent la mortalité périnatale et la morbidité néonatale. Le risque de mort fœtale liée aux PE a diminué ces 20 dernières années dans les pays développés grâce à une meilleure surveillance maternelle. La principale complication des PE demeure la prématurité et surtout la grande prématurité. Toutefois, par rapport aux autres causes de grande prématurité, les PE n'induisent pas de mortalité ou de morbidité néonatale supplémentaire, sauf pour les prématurés très hypotrophes dont la morbidité respiratoire est augmentée. De même, le pronostic développemental des nouveau-nés de mère prééclamptique n'est pas altéré comparativement à celui de nouveau-nés de même âge gestationnel, sauf en cas d'hématome rétroplacentaire.

Références

Base de données : Medline
Période d'interrogation : sans limites

1. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. World Health Organization Antenatal Care Trial Research Group. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions ? Am J Obstet Gynecol 2006 ; 194 : 921–31.
2. Zeitlin J, Ancel PY, Larroque B, Kaminski M, EPIPAGE Study. Fetal sex and indicated very preterm birth : results of the EPIPAGE study. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1322–5.
3. Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants : Epipage, a population based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 ; 89 : F139–44.
4. Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old-children born before 33 weeks of gestation (the Epipage study) : a longitudinal cohort study. Lancet 2008 ; 371 : 813–20.

5. Ngoc NT, Merialdi M, Abdel-Aleem H, Carroli G, Purwar M, Zavaleta N, et al. Causes of stillbirths and early neonatal deaths : data from 7993 pregnancies in six developing countries. Bull World Health Organ 2006 ; 84 : 699–705.
6. Spinillo A, Chiara A, Bergante C, Biancheri D, Fabiana D, Fazzi E. Obstetric risk factors and persistent increases in brain parenchymal echogenicity in preterm infants. BJOG 2004 ; 111 : 913–8.
7. Gardosi J, Kady SM, McGeown P, Francis A, Tonks A. Classification of stillbirth by relevant condition at death (ReCoDe) : population based cohort study. BMJ 2005 ; 331 : 1113–7.
8. Chan P, Brown M, Simpson JM, Davis G. Proteinuria in pre-eclampsia : how much matters ? BJOG 2005 ; 112 : 280–5.
9. Xiong X, Saunders LD, Wang FL, Davidge ST, Buekens P. Preeclampsia and cerebral palsy in low-birth-weight and preterm infants : implications for the current "ischemic model" of preeclampsia. Hypertens Pregnancy 2001 ; 20 : 1–13.
10. Gul A, Cebeci A, Aslan H, Polat I, Ozdemir A, Ceylan Y. Perinatal outcomes in severe preeclampsia-eclampsia with and without HELLP syndrome. Gynecol Obstet Invest 2005 ; 59 : 113–8.
11. Ganzevoort W, Rep A, de Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. PETRA-investigators. Prediction of maternal complications and adverse infant outcome at admission for temporizing management of early-onset severe hypertensive disorders of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 495–503.
12. Cheng SW, Chou HC, Tsou KI, Fang LJ, Tsao PN. Delivery before 32 weeks of gestation for maternal pre-eclampsia : neonatal outcome and 2-year developmental outcome. Early Hum Dev 2004 ; 76 : 39–46.
13. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study : outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics 2000 ; 106 : 659–71.
14. Tommiska V, Heinonen K, Ikonen S, Kero P, Pokela ml, Renlund M, et al. A national short-term follow-Up study of extremely low birth weight infants born in Finland in 1996–1997. Pediatrics 2001 ; 107 : E2.
15. Markestad T, Kaaresen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. Pediatrics 2005 ; 115 : 1289–98.
16. Hiett AK, Brown HL, Britton KA. Outcome of infants delivered between 24 and 28 weeks'gestation in women with severe pre-eclampsia. J Matern Fetal Med 2001 ; 10 : 301–4.
17. Kurkinen-Räty M, Koivisto M, Jouppila P. Preterm delivery for maternal or fetal indications : maternal morbidity, neonatal outcome and late sequelae in infants. BJOG 2000 ; 107 : 648–55.
18. Bashiri A, Zmora E, Sheiner E, Hershkovitz R, Shoham-Vardi I, Mazor M. Maternal hypertensive disorders are an independent risk factor for the development of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. Fetal Diagn Ther 2003 ; 18 : 404–7.
19. Habli M, Levine RJ, Qian C, Sibai B. Neonatal outcomes in pregnancies with preeclampsia or gestational hypertension and in normotensive pregnancies that delivered at 35, 36, or 37 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 197 : 406.e1–7.
20. Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities : the EPIPAGE cohort study. Pediatrics 2006 ; 117 : 828–35.
21. Murata Y, Itakura A, Matsuzawa K, Okumura A, Wakai K, Mizutani S. Possible antenatal and perinatal related factors in development of cystic periventricular leukomalacia. Brain Dev 2005 ; 27 : 17–21.
22. Spinillo A, Gardella B, Preti E, Zanchi S, Tzialla C, Stronati M. Preeclampsia and brain damage among preterm infants : a changed panorama in a 20-year analysis. Am J Perinatol 2007 ; 24 : 101–6.
23. Snijders RJ, De Courcy-Wheeler RH, Nicolaides KH. Intrauterine growth retardation and fetal transverse cerebellar diameter. Prenat Diagn 1994 ; 14 : 1101–5.
24. Vinkesteijn AS, Mulder PG, Wladimiroff JW. Fetal transverse cerebellar diameter measurements in normal and reduced fetal growth. Ultrasound Obstet Gynecol 2000 ; 15 : 47–51.
25. Dyet LE, Kennea N, Counsell SJ, Maalouf EF, Ajayi-Obe M, Duggan PJ, et al. Natural history of brain lesions in extremely preterm infants studied with serial magnetic resonance imaging from birth and neurodevelopmental assessment. Pediatrics 2006 ; 118 : 536–48.
26. Impey L, Greenwood C, Sheil O, MacQuillan K, Reynolds M, Redman C. The relation between pre-eclampsia at term and neonatal encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001 ; 85 : F170–2.
27. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR, et al. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy : the Western Australian case-control study. BMJ 1998 ; 317 : 1549–53.
28. Zupan-Simunek V. Définition de l'asphyxie intrapartum et conséquences sur le devenir. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37S : S7–15.
29. Hunt RW, Badawi N, Laing S, Lam A. Pre-eclampsia : a predisposing factor for neonatal venous sinus thrombosis ? Pediatr Neurol 2001 ; 25 : 242–6.
30. Lee J, Croen LA, Backstrand KH, Yoshida CK, Henning LH, Lindan C, et al. Maternal and infant characteristics associated with perinatal arterial stroke in the infant. JAMA 2005 ; 293 : 723–9.
31. Rasmussen S, Irgens LM. Fetal growth and body proportion in preeclampsia. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 575–83.
32. Juul SE, Haynes JW, McPherson RJ. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in hospitalized preterm infants. J Perinatol 2004 ; 24 : 150–7.
33. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. Early Hum Dev 2005 ; 81 : 35–41.

34. Christensen RD, Henry E, Wiedmeier SE, Stoddard RA, Lambert DK. Low blood neutrophil concentrations among extremely low birth weight neonates : data from a multihospital health-care system. J Perinatol 2006 ; 26 : 682–7.
35. Paul DA, Leef KH, Sciscione A, Tuttle DJ, Stefano JL. Preeclampsia does not increase the risk for culture proven sepsis in very low birth weight infants. Am J Perinatol 1999 ; 16 : 365–72.
36. Teng RJ, Wu TJ, Sharma R, Garrison RD, Hudak ML. Early neonatal hypotension in premature infants born to preeclamptic mothers. J Perinatol 2006 ; 26 : 471–5.
37. Garza-Cox S, Keeney SE, Angel CA, Thompson LL, Swischuk LE. Meconium obstruction in the very low birth weight premature infant. Pediatrics 2004 ; 114 : 285–90.
38. Gray PH, Jones P, O'Callaghan MJ. Maternal antecedents for cerebral palsy in extremely preterm babies : a case-control study. Dev Med Child Neurol 2001 ; 43 : 580–5.
39. Gray PH, O'Callaghan MJ, Mohay HA, Burns YR, King JF. Maternal hypertension and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998 ; 79 : F88–93.
40. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Perinatal factors associated with cerebral palsy in children born in Sweden. Obstet Gynecol 2006 ; 108 : 1499–505.
41. Greenwood C, Yudkin P, Sellers S, Impey L, Doyle P. Why is there a modifying effect of gestational age on risk factors for cerebral palsy ? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 ; 90 : F141–6.
42. Vohr BR, Wright LL, Dusick AM, Mele L, Verter J, Steichen JJ, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. Pediatrics 2000 ; 105 : 1216–26.
43. Cooke RW. Perinatal and postnatal factors in very preterm infants and subsequent cognitive and motor abilities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 ; 90 : F60–3.
44. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. Clin Obstet Gynecol 2006 ; 49 : 270–83.
45. Dixon G, Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Silburn SR, Zubrick SR, et al. Early developmental outcomes after newborn encephalopathy. Pediatrics 2002 ; 109 : 26–33.
46. Lindstrom K, Lagerroos P, Gillberg C, Fernell E. Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. Pediatr Neurol. 2006 ; 35 : 268–74.
47. Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005 ; 90 : F380–7.
48. Salomon O, Seligsohn U, Steinberg DM, Zalel Y, Lerner A, Rosenberg N, et al. The common prothrombotic factors in nulliparous women do not compromise blood flow in the feto-maternal circulation and are not associated with preeclampsia or intrauterine growth restriction. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 191 : 2002–9.
49. Wilcken B, Leung KC, Hammond J, Kamath R, Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. Lancet 1993 ; 341 : 407–8.
50. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF, et al. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. N Engl J Med 1999 ; 340 : 1723–31.
51. Yang Z, Yamada J, Zhao Y, Strauss AW, Ibdah JA. Prospective screening for pediatric mitochondrial trifunctional protein defects in pregnancies complicated by liver disease. JAMA 2002 ; 288 : 2163–6.
52. Mütze S, Ahillen I, Rudnik-Schoeneborn S, Eggermann T, Leeners B, Neumaier-Wagner PM, et al. Neither maternal nor fetal mutation (E474Q) in the alpha-subunit of the trifunctional protein is frequent in pregnancies complicated by HELLP syndrome. J Perinat Med 2007 ; 35 : 76–8.
53. Hanff LM, Vulto AG, Bartels PA, Roofthooft DW, Bijvank BN, Steegers EA, et al. Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. J Hypertens 2005 ; 23 : 2319–26.
54. Nguon B, Zupan-Simunek V, Audibert F, Preaux N. Tocolyse par les inhibiteurs calciques et hémorragies intraventriculaires. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2007 ; 36 : 287–92.
55. Bartels PA, Hanff LM, Mathot RA, Steegers EA, Vulto AG, Visser W. Nicardipine in pre-eclamptic patients : placental transfer and disposition in breast milk. BJOG 2007 ; 114 : 230–3.
56. Cissoko H, Jonville-Béra AP, Swortfiguer D, Giraudeau B, Autret-Leca E. Exposition aux bêtabloquants en fin de grossesse. Arch Pediatr 2005 ; 12 : 543–7.
57. Tabacova S, Kimmel CA, Wall K, Hansen D. Atenolol developmental toxicity : animal-to-human comparisons. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003 ; 67 : 181–92.
58. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev 2006 ; 3 : CD004454.
59. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. N Engl J Med 1999 ; 341 : 1190–6.
60. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. Pediatrics 2006 ; 117 : 1503–10.
61. Isler CM, Magann EF, Rinehart BK, Terrone DA, Bass JD, Martin JN Jr. Dexamethasone compared with betamethasone for glucocorticoid treatment of postpartum HELLP syndrome. Int J Gynaecol Obstet 2003 ; 80 : 291–7.

62. Matchaba P, Moodley J. Corticosteroids for HELLP syndrome in pregnancy. Cochrane Database Syst Rev 2004 ; 1 : CD002076.
63. van Runnard Heimel PJ, Schobben AF, Huisjes AJ, Franx A, Bruinse HW. The transplacental passage of prednisolone in pregnancies complicated by early-onset HELLP syndrome. Placenta 2005 ; 26 : 842–5.
64. Altman D, Carroli G, Duley L, Farrell B, Moodley J, Neilson J, et al. Magpie Trial Collaboration Group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate ? The Magpie Trial : a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002 ; 359 : 1877–90.
65. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2003 ; 2 : CD000025.
66. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 18 ; 2 : CD004659.
67. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA. PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia : a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007 ; 26 ; 369 : 1791–8.

Chapitre 19

Anesthésie et prééclampsie

A.G.M. Aya, N. Vialles, J. Ripart

Département anesthésie-douleur, GHU Caremeau, place du Pr Robert-Debré,
30029 Nîmes cedex 9, France

Mots-clés : Anesthésie périmédullaire ; Troubles de l'hémostase ; Estomac plein ; Urgences ; Intubation difficile

Keywords: Spinal and epidural anesthesia; Clotting disorders; Emergency; Difficult airway management

Résumé

Une évaluation la plus précoce possible des patientes est recommandée en vue d'une anesthésie.
Le bilan d'hémostase doit être effectué dans un délai le plus court possible avant une anesthésie périmédullaire.
La prise d'aspirine, indiquée pour la prévention de la PE, ne constitue pas en soi une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie périmédullaire si :
- la patiente ne prend pas d'autres médicaments altérant l'hémostase ;
- le bilan d'hémostase (Quick, TCA, fibrinogène, numération plaquettaire) est compatible avec la réalisation d'une ALR.

Une valeur seuil des plaquettes de 75 g/l est nécessaire pour réaliser une anesthésie péridurale, et de 50 g/l pour la rachianesthésie à condition que :
- la thrombopénie soit stable sur plusieurs numérations successives ;
- l'acte anesthésique soit réalisé par un opérateur entraîné ;
- la parturiente bénéficie d'une surveillance neurologique en postpartum ;
- la patiente n'ait pas pris d'aspirine au cours des trois derniers jours.

L'analgésie périmédullaire, sans dose-test adrénalinée, est bénéfique pour l'évolution de la pression artérielle, pour l'hémodynamique utéroplacentaire, et elle facilite la prise en charge en cas de recours à une césarienne.
Si la méthylergométrine (Méthergin®) est contre-indiquée chez la femme prééclamptique, il est possible d'utiliser l'oxytocine (Syntocinon®) pendant et après le travail.
En cas de rachianesthésie, il convient de limiter le remplissage vasculaire préalable aux cristalloïdes et à un maximum de 1000 ml et de réduire ou suspendre le traitement antihypertenseur administré par voie intraveineuse jusqu'à l'installation complète du bloc.
En cas d'anesthésie générale, il est recommandé de faire une évaluation des critères d'intubation difficile immédiatement avant l'induction, de pratiquer une induction en séquence rapide avec intubation, de veiller à la prévention de la poussée hypertensive induite par l'intubation trachéale, de prévoir systématiquement le risque d'extubation à problème.
Il est possible de pratiquer une ALR après une crise d'éclampsie si toutes les conditions suivantes sont réunies :

Prise en charge multidisciplinaire de la pré-éclampsie

– la femme a repris conscience ;
– il n'y a pas de déficit neurologique ;
– l'état clinique est stable.

En revanche, en cas de convulsions subintrantes et/ou de troubles de la conscience, l'anesthésie générale est recommandée.

Abstract

Anesthesia and preeclampsia

An assessment of the patient must take place as early as possible in view of anaesthesia. It is recommended to perform a clotting screen as close as possible to the performing of an epidural anaesthesia.

The use of aspirin, if indicated for the prevention of PE, does not as such, constitute a contraindication to performing an epidural anaesthesia if:

– No other medication altering the homeostasis is being used concomitantly.
– If her clotting screen (INR, ATTP, Fibrinogen levels, platelet count) is compatible with such a technique.

With regards to the minimum platelet count, the recommended cut-off value for the performing of an epidural and spinal anaesthesia are 75 & $50 \cdot 10^9$/l respectively, only if all of the following conditions are met:

– The thrombocytopenia is stable on several consecutive counts.
– The procedure will be carried out by an experienced operator.
– Post partum neurological monitoring will be performed.
– The patient did not, over the past 3 days, take aspirin.

It is recommended to quickly set up an epidural anaesthesia because this will improve the blood pressure as well as the utero-placenteric haemodynamics and also because this will facilitate the management in case of a caesarean section.

Whereas methylergometrine (Methergin®) is contraindicated in the preeclamptic patient, it is possible to use oxytocin (Syntocinion®) during & after labour.

Before performing a spinal anaesthesia, it is recommended to restrain the administration of crystalloids to a maximum of 1000 ml.

Also the i.v. antihypertensive treatment should be reduced or interrupted until complete establishment of the anaesthetic.

In case a general anaesthesia is to be performed, an assessment of the criteria for difficult intubation should be performed immediately prior to the induction.

The technique employed should be a rapid sequence induction with intubation, while preventing a surge in blood pressure induced by the tracheal intubation. Difficulties to extubate should systematically be anticipated.

It is possible to perform a loco-regional anaesthesia following an eclamptic crisis if the following conditions are met :

– The woman has regained consciousness.
– She doesn't have any neurological deficit.
– She is clinically stable.

In case of overlapping seizures and/or impaired consciousness, a general anaesthesia is recommended.

Introduction

La prééclampsie (PE) est une cause majeure de morbidité et de mortalité maternelle et périnatale. En effet, de nombreuses complications maternelles sont susceptibles de

survenir, dont l'éclampsie est l'une des plus redoutables. Le fœtus est exposé à une souffrance chronique responsable d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) et d'une altération aiguë de son état à l'occasion d'une complication maternelle conduisant souvent à une naissance prématurée. L'accouchement, qui a lieu par voie basse ou par césarienne, nécessite généralement une prise en charge anesthésique dont les modalités sont discutées dans le présent chapitre.

Évaluation préanesthésique

L'évaluation préanesthésique de l'état de la mère répond aux impératifs de la consultation préanesthésique de la femme enceinte, dont les modalités sont fixées par des textes réglementaires [1,2]. Les modalités pratiques de cette consultation sont rappelées dans les RPC de l'anesthésie périmédullaire chez l'adulte, publiées par la Sfar en 2006 [3]. Chez la femme admise pour PE, la consultation d'anesthésie est souvent faite dans un contexte d'urgence, l'accouchement ayant lieu dans la plupart des cas longtemps avant le terme. Quoi qu'il en soit, une attention particulière est à porter, à l'examen clinique, à l'état sur le plan cardiovasculaire (sévérité de l'HTA, hypovolémie, oligurie, etc.), neurologique (céphalées, vivacité des réflexes, trémulations, etc.), abdominal (douleur épigastrique ou de l'hypochondre droit, douleur abdominale basse constante associée à un « utérus de bois », etc.), à la recherche de signes d'hémorragie (ecchymoses, pétéchies, métrorragies, etc.), aux conditions de l'intubation trachéale et à la perception des repères osseux rachidiens. L'évaluation préanesthésique permet de fixer les modalités de la préparation à l'accouchement abordées dans d'autres chapitres (remplissage vasculaire, traitement antihypertenseur, $MgSO_4$, échographie hépatique et/ou obstétricale, etc.).

D'une manière générale, le choix de la technique anesthésique dépend du mode d'accouchement, de l'âge gestationnel, de l'existence éventuelle de complications obstétricales et de la qualité de l'hémostase. Concernant celle-ci, compte tenu de la possibilité de modifications rapides (voir chapitre 17), le bilan d'hémostase doit être effectué dans un délai le plus court possible avant la pratique de l'acte anesthésique [3]. Comme dans la prise en charge anesthésique de toute femme enceinte, les techniques périmédullaires doivent être privilégiées. Cependant, elles sont contre-indiquées en cas de thrombopénie importante, d'hématome rétroplacentaire, de syndrome hémorragique ou de CIVD. La prise d'aspirine dans le cadre de la prévention de la PE ne constitue pas en soi une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie périmédullaire [4,5]. En effet, de nombreuses données d'études cliniques rétrospectives et prospectives réalisées en chirurgie orthopédique ou en obstétrique [6–9] et de revues de la littérature [10] suggèrent fortement que le risque d'hématome péridural lié à la pratique d'une anesthésie périmédullaire chez un patient prenant de l'aspirine est extrêmement faible. De même, bien que le $MgSO_4$ ait également des effets antiagrégants plaquettaires [11], il n'a jamais été mis en cause dans la survenue d'un hématome périmédullaire chez une femme en PE sévère. Ce traitement ne constitue donc pas non plus une contre-indication à la pratique d'une anesthésie périmédullaire.

L'incidence et les mécanismes de la thrombopénie au cours de la PE sont abordés dans les chapitres consacrés à l'hémostase et au syndrome HELLP. En l'absence d'anomalies des autres examens explorant l'hémostase (TP, TCA, fibrinogène), le problème de la technique anesthésique est posé par la sévérité et la cinétique de la thrombopénie et par l'existence vraisemblable d'une thrombopathie associée. La valeur seuil actuellement recommandée par l'Afssaps et la Sfar pour réaliser une anesthésie neuraxiale pour un risque « acceptable » est de $75 \cdot 10^9$/l pour l'anesthé-

sie péridurale (APD), et de $50\cdot10^9$/l pour la rachianesthésie (RA) [3,12]. Cependant, la thrombopénie doit être stable, la numération plaquettaire doit être réalisée le plus près possible de la procédure anesthésique, il ne doit pas exister de troubles associés de l'hémostase, et la patiente doit pouvoir bénéficier d'une surveillance neurologique attentive au cours des premières 48 h post-partum. Plusieurs études rapportent la pratique d'anesthésies périmédullaires chez des patientes prééclamptiques ayant une thrombopénie parfois sévère [13–15]. Dans l'une d'entre elles, 7 patientes sur les 13 bénéficiant d'une anesthésie locorégionale (ALR) malgré une numération plaquettaire < 50.10^9/l ont préalablement reçu une transfusion plaquettaire, avec un bénéfice toutefois modéré sur la numération plaquettaire [15]. Dans ces études, aucune patiente n'a eu d'hématome péridural ou sous-dural. Cependant, le nombre de sujets inclus dans ces études est faible, et les données obtenues ne permettent pas de légitimer une telle pratique. Quoi qu'il en soit, la décision de recourir ou non à une analgésie périmédullaire doit être prise en fonction du rapport risque/bénéfice (souvent élevé) de la technique périmédullaire choisie, comparé à celui de l'anesthésie générale (AG) (certainement beaucoup plus faible). La réalisation de l'anesthésie périmédullaire devra être confiée à un opérateur entraîné pour limiter les traumatismes vasculaires susceptibles d'accroître le risque d'hématome. L'existence d'une symptomatologie évocatrice d'une hémorragie ou de troubles patents de l'hémostase plaide en défaveur des techniques locorégionales.

Analgésie pour accouchement par voie basse

Les modalités de l'analgésie pour accouchement par voie basse en cas de PE sont identiques à celles proposées à toute femme en travail. Cependant, en l'absence de contre-indications, l'innocuité [16], l'absence de retentissement fœtal significatif et les bénéfices attendus notamment en termes d'analgésie [17,18] justifient la mise en place précoce d'une analgésie périmédullaire. L'analgésie périmédullaire entraîne une baisse de 5 à 20 % de la pression artérielle maternelle, ce qui contribue au traitement de l'HTA sévère [19,20]. De plus, l'effet vasodilatateur propre lié au bloc sympathique et la suppression de la douleur liée aux contractions utérines et des fluctuations catécholaminergiques qu'elle entraînerait, faciliteraient le contrôle de la pression artérielle maternelle pendant toute la durée du travail [21,22]. Chez la femme en PE sévère, l'analgésie péridurale permet une augmentation du débit circulatoire utéroplacentaire, en moyenne de 77 % [23,24]. Enfin, lorsque le cathéter péridural fonctionne correctement, l'extension du bloc en cas de passage en césarienne évite le recours à une AG.

En pratique, l'infiltration œdémateuse des tissus au niveau lombaire peut rendre la recherche de l'espace péridural plus difficile. La fréquence de l'hypotension induite par l'analgésie périmédullaire est faible chez les patientes prééclamptiques, de l'ordre de 3 %, même avec de fortes concentrations d'anesthésique local [19], et est comparable à celle observée dans les grandes séries de patientes normotendues : 1 à 5 % [25,26]. L'utilisation de solutions à faible concentration d'anesthésique local associé à un morphinique liposoluble (par exemple bupivacaïne, lévobupivacaïne ou ropivacaïne 1 mg/ml + sufentanil 0,25 à 0,5 µg/ml) permet d'en réduire davantage l'incidence et la sévérité. En cas d'hypotension, l'éphédrine doit être administrée par petites doses itératives à cause de la sensibilité de ces femmes aux vasoconstricteurs. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation d'oxytocine (Syntocinon®) pendant le travail et après la délivrance. En revanche, à cause de ses effets vasoconstricteurs marqués notamment au niveau coronaire, il semble licite de ne pas recommander l'usage de la méthylergométrine (Méthergin®).

Anesthésie pour césarienne

La majorité des femmes ayant une PE sévère accouchent par césarienne par suite d'une aggravation de l'état maternel et/ou d'une altération de l'état du fœtus. La césarienne peut être programmée à court terme « à froid », avant toute mise en travail, ou être urgente, motivée par la survenue d'une complication maternelle comme l'éclampsie ou d'une aggravation de l'état du fœtus en dehors ou au cours du travail.

Choix du mode d'anesthésie

Selon l'urgence de la situation et l'état de l'hémostase, le choix est fait entre ALR et AG. Les effets de l'APD sur la mère et l'enfant ont été comparés à ceux de l'AG dans plusieurs études. Dans une étude prospective, Hodgkinson et al. ont étudié l'évolution de la pression artérielle systémique moyenne (PAM), de la pression artérielle pulmonaire (PAP) et de la pression de l'artère pulmonaire d'occlusion (PAPO) chez deux groupes de 10 femmes prééclamptiques recevant de manière randomisée une APD ou une AG [27]. Les patientes avaient reçu de l'hydralazine pour le traitement de l'HTA (qui demeurait cependant sévère), et il n'y avait ni remplissage vasculaire préalable à l'APD, ni prévention spécifique de l'HTA à l'intubation ou à l'extubation dans le groupe AG. Bien qu'un cas d'hypotension ait été signalé (baisse de la PA de 205/110 à 95/40 mmHg), facilement traité par éphédrine (12,5 mg intraveineuse), la PAM, la PAP et la PAPO sont restées stables pendant l'heure suivant l'APD, se situant « légèrement » en dessous du niveau préanesthésique. À l'inverse, une poussée d'HTA et une élévation associée de la PAP et de la PAPO ont été observées dans le groupe AG, à l'intubation et à l'extubation. Ces effets sur la PAM ont été retrouvés dans l'étude non randomisée de Ramanathan et al., malgré l'administration de labétalol ou de trinitrine pour prévenir l'HTA sévère à l'intubation [28]. Cette étude montrait par ailleurs que l'APD bloque la réponse neuro-endocrinienne liée aux stimulations chirurgicales chez les femmes en PE sévère, contrairement à l'AG. Cependant, l'état des nouveau-nés, évalué par le score d'Apgar, les gaz du sang, le pH de l'artère ombilicale et les taux d'hormones de stress (ACTH, catécholamines, cortisol), était similaire entre les deux groupes. Wallace et al. ont publié en 1995 les résultats d'une étude prospective et comparative destinée à évaluer les effets sur la mère et le fœtus de l'AG, l'APD et la péri-rachianesthésie combinée (PRC) utilisées de manière randomisée pour la réalisation de césariennes chez des femmes en PE sévère [29]. Il convient de signaler que, compte tenu de la dose de bupivacaïne administrée en intrathécal (11,25 mg), le groupe PRC était en pratique un groupe « rachianesthésie ». Les femmes incluses dans les groupes APD et PRC recevaient un remplissage vasculaire de 1000 ml de Ringer Lactate, tandis que celles du groupe AG recevaient une association lidocaïne-trinitrine pour la prévention de l'HTA à l'intubation. La prévention de l'HTA s'est révélée « relativement » efficace, l'incidence de l'hypotension était similaire entre les groupes APD et PRC, et l'évolution de la PAM était comparable entre les trois groupes, bien qu'au moment de l'incision la PAM soit plus élevée dans le groupe AG. Il n'y avait pas de différence entre les groupes dans l'état et l'évolution à court terme des nouveau-nés. Plus récemment, dans une étude randomisée portant sur le devenir des enfants nés par césarienne pour altération du rythme cardiaque fœtal, Dyer et al. ont comparé l'AG à la RA [30]. Les femmes incluses dans le groupe AG recevaient un remplissage vasculaire et un bolus de $MgSO_4$ en prévention de l'HTA à l'intubation, et celles incluses dans le groupe RA recevaient un remplissage vasculaire de volume comparable. Les pressions systolique, diastolique, moyenne et la fréquence cardiaque des femmes du groupe AG étaient supérieures à celles du groupe RA à plusieurs temps,

notamment dans les premières minutes suivant l'induction anesthésique. Ceci permet de suggérer que l'effet préventif sur l'HTA à l'intubation n'était que partiel. En définitive, ces quatre études, réalisées à des époques différentes avec des moyens différents, plaident en faveur de l'utilisation des techniques locorégionales pour la césarienne en cas de PE. Cependant, lorsqu'elle s'impose, l'AG peut être envisagée avec une relative sérénité, à condition de prévenir de manière efficace la poussée hypertensive à la laryngoscopie et à l'intubation trachéale. Le risque avéré d'intubation difficile voire impossible reste cependant un critère de choix déterminant [31]. Enfin, du point de vue du nouveau-né, bien que l'utilisation des techniques locorégionales permette d'avoir un meilleur score d'Apgar à 1 min, cette différence s'estompait ensuite [29,30] et l'évolution à moyen et à long terme était déterminée par l'importance de l'insuffisance circulatoire utéroplacentaire, du RCIU, et par la prématurité.

Anesthésie locorégionale

Anesthésie péridurale versus rachianesthésie

S'il est admis que les techniques locorégionales doivent être privilégiées chez la femme en PE sévère, le choix entre APD et RA reste controversé. Pendant des décennies, la préférence a été donnée à l'APD que l'on supposait provoquer moins d'hypotension chez ces femmes hypertendues. Cette idée a été battue en brèche par les travaux réalisés au cours des 10 dernières années. En effet, après quelques études et communications décrivant l'utilisation en relative sécurité de la RA pour la réalisation de césariennes chez des femmes en PE sévère, plusieurs auteurs ont comparé les effets de la RA à ceux de l'APD. L'étude de Wallace et al. présentée précédemment n'a pas mis en évidence de différence d'incidence de l'hypotension entre RA et APD (22 vs 30 %) [29]. Dans deux études rétrospectives, il n'a pas été retrouvé de différence entre les groupes recevant ces deux techniques d'anesthésie en termes de fréquence de l'hypotension, de consommation d'éphédrine ou d'évolution de la PAM et de devenir néonatal immédiat [32,33]. Les résultats de l'étude prospective randomisée publiée par Sharwood-Smith et al. [34] et ceux de Karaman et al. [35] vont dans le même sens. Visalyaputra et al. ont récemment publié des résultats différents quant aux effets maternels des deux techniques. Ils ont observé une fréquence deux fois plus importante d'hypotension en cas de RA (51 vs 23 %) et une dose d'éphédrine plus importante (12 vs 6 mg en moyenne) [36]. Cependant, des problèmes méthodologiques et la faiblesse des différences réelles diminuent la pertinence des résultats de cette étude. Il faut noter que, dans toutes ces études, l'état du nouveau-né à la naissance et son évolution à court terme étaient comparables entre les groupes APD et RA. En résumé, les études comparatives suggèrent que, malgré la possible différence de risque d'hypotension artérielle, la RA est une excellente alternative à l'APD dans la prise en charge des femmes en PE sévère en vue d'une césarienne. Le choix dépend alors de l'urgence de la césarienne, de la maîtrise des deux techniques par l'opérateur et de la qualité de l'hémostase.

Rachianesthésie

Dans la population générale, l'hypotension artérielle peut compliquer jusqu'à 96 % des procédures de RA pour césarienne et nécessite l'administration préventive ou curative de doses parfois importantes d'éphédrine, ou le recours à des vasoconstricteurs plus puissants comme la néosynéphrine [37]. Ceci gêne peu la communauté anesthésique puisque la RA est aujourd'hui la technique préférée des médecins anesthésistes pour la réalisation de césariennes [38]. Les travaux publiés récemment suggèrent que les craintes liées à l'hypotension dans le contexte de la femme prééclamptique sont vraisem-

blablement excessives. Les effets de la RA pour césarienne ont été comparés entre deux cohortes de femmes, normotendues ou en PE sévère [39]. L'incidence de l'hypotension, définie comme une baisse de 30 % de la PAM, était 6 fois plus faible chez les femmes prééclamptiques : 16,6 vs 53,3 % (p = 0,006), OR = 0,17 (0,05–0,58). L'hypotension était par ailleurs moins sévère, et la dose d'éphédrine nécessaire à la restauration de la pression artérielle était plus faible dans le groupe PE (6 vs 12,5 mg, p = 0,003). Les femmes des deux groupes étant comparées à des termes différents, les résultats de cette étude traduisaient partiellement les effets de la compression aortocave. En effet, lorsque ces mêmes paramètres ont été comparés entre des femmes prééclamptiques et des femmes normotendues ayant une césarienne avant terme, l'incidence de l'hypotension était 2 fois plus faible dans le groupe PE : 24,6 vs 40,8 % (p = 0,04), RR = 0,60 (0,36–1,0). Bien que la dose d'éphédrine requise soit également plus faible dans ce groupe (9,8 vs 15,8 [p = 0,03]), la baisse de la pression artérielle était d'amplitude comparable [40]. Le risque d'hypotension étant plus faible chez les femmes en PE sévère, la RA est une bonne option anesthésique pour la réalisation d'une césarienne. Concernant l'enfant, Karinen et al. [41] ont montré qu'il n'y a pas d'altération notable du débit sanguin utéroplacentaire lorsque la pression artérielle systolique ne varie pas de plus de 20 %. Ceci est en accord avec les études montrant l'absence d'effets adverses de la RA pour césarienne sur le fœtus et le nouveau-né [29,30,32].

En pratique, en comparaison avec la femme portant une grossesse normale, si les modalités de la RA pour césarienne ne changent pas du fait de la PE sévère, quelques précautions doivent être prises :

1 le remplissage vasculaire préanesthésique aux cristalloïdes ne doit pas être excessif : 1000 ml constituant un volume moyen acceptable ;
2 les traitements antihypertenseurs administrés par voie veineuse doivent être réduits ou suspendus jusqu'à l'installation complète de la RA, et réintroduits plus ou moins tôt en fonction de la pression artérielle.

Comme pour toute césarienne, la solution anesthésique comporte un anesthésique local (bupivacaïne ou lévobupivacaïne 10 mg, ropivacaïne 15 mg), un opiacé liposoluble (fentanyl 10 µg, sufentanil 2,5 à 5 µg) et de la morphine sans conservateur (100 µg) [3]. La RA peut également être administrée dans le cadre d'une PRC [42,43]. La dose intrathécale peut alors être réduite à 7–8 mg, le bloc étant ensuite étendu par voie péridurale. Si cette manière de procéder permet d'obtenir chez les femmes en PE sévère un profil de retentissement hémodynamique comparable à celui de l'APD [29,43,44], le bénéfice de la PRC par rapport à la RA n'est pas documenté. Les vasoconstricteurs ne doivent être administrés que pour le traitement de l'hypotension, et non en prévention. Le choix entre éphédrine, phényléphrine ou le mélange des deux est bien documenté pour la femme enceinte normotendue [37,45–47] mais ne l'est pas pour la PE. Compte tenu de la puissance de la phényléphrine, et du fait que toutes les études montrent que de faibles doses d'éphédrine suffisent à rétablir la pression artérielle [39,40,48], l'éphédrine administrée par petits bolus successifs de 3–5 mg doit être privilégiée.

Anesthésie péridurale

L'APD a été pendant longtemps, et le reste pour certains auteurs, la technique de référence pour la réalisation de césariennes chez la femme en PE sévère. Bien qu'elle puisse être choisie de parti pris pour répondre à un impératif de stabilité hémodynamique dans des situations très particulières, sa principale indication est la même que chez la femme menant une grossesse normale : le recours à la césarienne lorsqu'un cathéter a déjà été mis en place pour l'analgésie du travail. Les modalités de l'extension du bloc en vue de la césarienne n'ont pas de spécificité du fait de la PE. Cependant, il existe une

controverse déjà ancienne quant à l'utilisation d'une dose-test adrénalinée. Il n'existe pas d'étude contrôlée évaluant le bénéfice et surtout le risque de cette dose-test dans le contexte particulier de la PE. Si l'administration sans effet adverse d'une dose-test adrénalinée à des patientes prééclamptiques a été décrite [49], elle n'est pas utilisée dans l'immense majorité des travaux des deux dernières décennies. Compte tenu des nombreuses limites de cette technique, du risque potentiel d'HTA maligne en cas de passage intravasculaire [50,51] et du risque d'altération du bien-être fœtal par augmentation des résistances artérielles utérines, la dose-test adrénalinée n'est pas recommandable. L'induction par injections successives de petits bolus de solution anesthésique est préférable, d'autant que la position péridurale du cathéter est éprouvée par le bloc analgésique déjà installé.

Anesthésie générale

L'AG garde toute sa place dans la prise en charge de la femme en PE sévère, principalement dans des situations d'urgence extrême et en cas de troubles de l'hémostase. C'est une technique à risque en obstétrique à cause des modifications anatomiques et physiologiques de la mère qui diminuent sa tolérance à l'apnée, rendent difficiles la laryngoscopie et l'intubation, et augmentent le risque d'inhalation du contenu gastrique. Aussi la préparation comporter au minimum des antiacides gastriques à activité immédiate (citrate de sodium) et prolongée (anti-H_2). Ces agents sont associés dans les comprimés effervescents de cimétidine ou de ranitidine. L'induction doit être précédée d'une préoxygénation dont l'efficacité est évaluée par la FEO_2. La manœuvre de Sellick doit être appliquée dès la perte de conscience et maintenue jusqu'à la vérification de la position trachéale de la sonde d'intubation. Bien que parfois discutée, l'induction doit être faite en séquence rapide. L'agent d'induction de choix reste le thiopental (5–6 mg/kg), et la succinylcholine (1,5–2 mg/kg) est utilisée pour faciliter l'intubation trachéale.
Comparée à la femme portant une grossesse normale, la femme en PE sévère pose deux problèmes : d'une part les anomalies morphologiques induites par la grossesse sont aggravées [31], d'autre part la laryngoscopie, l'intubation trachéale et l'extubation induisent une poussée hypertensive susceptible d'entraîner des accidents cérébrovasculaires ou un œdème pulmonaire chez la mère [52–54]. La possibilité d'évolution rapide des modifications morphologiques maternelles impose une évaluation ultime des conditions d'intubation avant l'induction de l'AG. L'importance de l'œdème du visage, l'existence d'une dysphonie ou d'une dysphagie doivent attirer l'attention. Le score de Mallampati et l'ouverture de bouche doivent être mesurés à nouveau. Le matériel permettant la prise en charge d'une intubation difficile doit être immédiatement disponible et prêt à l'emploi, et l'on doit disposer de plusieurs tailles de lames et de sondes. Enfin, l'intubation doit être pratiquée par un médecin expérimenté. Dans les situations extrêmes, une intubation orotrachéale vigile sous anesthésie locale et fibroguidée peut être envisagée. L'extubation doit être précédée d'un test de fuite après dégonflement du ballonnet de la sonde, soit en ventilation spontanée, soit en ventilation mécanique.
La laryngoscopie et l'intubation entraînent une poussée hypertensive avec tachycardie [27,52,55] qui peut causer ou aggraver des lésions cérébrales éventuelles [56], d'autant que l'autorégulation cérébrale est altérée [57]. L'intubation trachéale doit donc être faite sous AG profonde. De plus, la prévention pharmacologique de la poussée hypertensive à l'intubation doit également toujours être faite. Les modalités de cette prévention ont été évaluées par plusieurs auteurs. Ainsi, Rout et Rocke ont comparé les effets du fentanyl (2,5 µg/kg) et de l'alfentanil (10 µg/kg) administrés respectivement 3 min et 1 min

avant l'induction sur les paramètres hémodynamiques maternels [58]. La fréquence cardiaque reste stable après l'induction et s'élève après l'intubation. L'induction s'accompagne d'un abaissement de la pression artérielle, qui s'élève significativement après l'intubation, revenant alors à son niveau pré-induction. Les chiffres de pression artérielle sont cependant de 180/110 mmHg en moyenne. Les travaux publiés par Allen et al. [59] et Ashton et al. [60] ont permis d'établir que l'association $MgSO_4$ (30 mg/kg) et alfentanil (7,5 µg/kg) permet un contrôle plus satisfaisant de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque avec moins d'effets secondaires que lorsque chaque agent est administré isolément. Singh et al. ont montré que la lidocaïne (1,5 mg/kg), l'esmolol (1,4 mg/kg), ou la trinitrine (2 µg/kg) utilisés seuls ne permettent pas de prévenir de manière efficace la poussée hypertensive à l'intubation [61]. Ramanathan et al. ont proposé d'abaisser initialement la pression artérielle diastolique en dessous de 100 mmHg avec des bolus de 5–10 mg de labétalol avant l'induction [57]. L'élévation de la PAM pendant l'intubation n'était plus que de 18 % en moyenne. Cependant, l'HTA restait sévère, avec une PAM maximale à 134 ± 5 mmHg. Bansal et Pawar [62] ont comparé les effets de l'esmolol (1 et 2 mg/kg) utilisé seul ou en association avec de la lidocaïne (1,5 mg/kg). Ces auteurs ont montré que seule l'association lidocaïne-esmolol permettait d'éviter la tachycardie et l'hypertension à l'intubation. En définitive, bien que l'on ne puisse recommander formellement un protocole particulier, les études disponibles tendent à donner la préférence aux associations d'agents, en particulier $MgSO_4$ (30 mg/kg) + alfentanil (7,5 µg/kg), ou esmolol (1 mg/kg) + lidocaïne (1,5 mg/kg). Une étude récente suggère que le rémifentanil peut avoir un rôle à jouer dans cette problématique. En effet, chez des femmes normotendues, Ngan Kee et al. ont montré qu'un bolus unique de 1 µg/kg de rémifentanil permettait de prévenir la réponse hémodynamique à l'intubation trachéale, au prix cependant d'effets secondaires non négligeables chez le nouveau-né [63].

Cas particulier de l'éclampsie

La prise en charge anesthésique de la femme ayant fait une éclampsie doit être décidée au cas par cas, en prenant en compte l'état actuel, les risques liés à chaque technique anesthésique et les interactions pharmacologiques possibles avec les médicaments prescrits. Dans une étude rétrospective, Moodley et al. ont comparé le devenir maternel et néonatal après césarienne réalisée sous APD versus AG chez des femmes éclamptiques [64]. Les auteurs n'ont observé aucune différence dans les paramètres étudiés, à l'exception du score d'Apgar à 1 min. Aussi, malgré le risque possible de convulsions pendant la procédure et malgré les limites liées à son caractère rétrospectif, cette étude suggère qu'il serait licite de pratiquer une ALR chez la femme consciente dont l'état clinique est stabilisé. En revanche, l'AG devra être préférée en cas de convulsions subintrantes avec troubles de la conscience, l'agent d'induction de choix étant alors le thiopental à cause de ses propriétés anticonvulsivantes. Les règles de réalisation de ces techniques anesthésiques ont été présentées dans les paragraphes précédents.

La stratégie thérapeutique chez la patiente éclamptique comporte presque toujours un anticonvulsivant et un antihypertenseur, généralement le $MgSO_4$ et les inhibiteurs calciques. Les interactions entre le $MgSO_4$, les médicaments antihypertenseurs et l'anesthésie doivent être prises en compte. Une étude expérimentale suggère que la baisse de la PAM au cours d'une APD est plus importante en cas de traitement par $MgSO_4$ [65]. Cependant, ces résultats ne peuvent être extrapolés à la femme prééclamptique. Par ailleurs, il a été montré que le $MgSO_4$ et les inhibiteurs calciques augmentent la profondeur et la durée de la curarisation [66–69]. Ceci rend compte de l'importance du monitorage du

relâchement musculaire chez ces patientes, même lorsque seule la succinylcholine a été utilisée, car elles ont une activité cholinestérase plasmatique abaissée [70].

Conclusion

Plusieurs problèmes se posent dans la prise en charge anesthésique de la patiente prééclamptique. Une prise en charge optimale exige une bonne connaissance des spécificités anesthésiques liées à la PE en plus de celles liées à la grossesse. D'une manière générale, les techniques locorégionales doivent être largement utilisées, à condition que l'état maternel soit stable. Une anesthésie générale bien conduite reste cependant, en cas de convulsion ou de troubles de l'hémostase, la meilleure alternative.

Références

Bases de données : Medline, Légifrance
Période d'interrogation : sans limites

1. Ministère des Affaires sociales, de la santé et de la ville. Décret no 94–1050 du 5 décembre 1994 relatif aux conditions techniques de fonctionnement des établissements de santé en ce qui concerne la pratique de l'anesthésie et modifiant le code de la Santé publique. Journal officiel de la République française, 8 décembre 1994, 17383.
2. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Décret nº 98–900 du 9 octobre 1998 relatif aux conditions techniques de fonctionnement auxquelles doivent satisfaire les établissements de santé pour être autorisés à pratiquer les activités d'obstétrique, de néonatologie ou de réanimation néonatale et modifiant le code de la santé publique. Journal officiel de la République française, 10 octobre 1998, 15344.
3. Les blocs périmédullaires chez l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. Sfar 2006.
4. Agents antiplaquettaires et période périopératoire. In : Sfar, ed. Conférence d'experts. Paris : Elsevier ; 2001. www.sfar.org/pdf/aapconfexp.pdf
5. Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period : expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (Sfar) 2001 – Summary statement. Can J Anaesth 2002 ; 49 : S26–35.
6. CLASP (collaborative low-dose aspirin study in pregnancy) collaborative group. CLASP : a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. Lancet 1994 ; 343 : 619–29.
7. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg 1994 ; 79 : 1165–77.
8. Sibai BM, Caritis SN, Thom E, Shaw K, McNellis D and the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Network. Low-dose aspirin in nulliparous women : safety of continuous epidural block and correlation between bleeding time and maternal-neonatal bleeding complications. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 1553–7.
9. Horlocker TT, Wedel DJ, Schroeder DR, Rose SH, Elliott BA, McGregor DG, et al. Preoperative antiplatelet therapy does not increase the risk of spinal hematoma associated with regional anesthesia. Anesth Analg 1995 ; 80 : 303–9.
10. Kreppel D, Antoniadis G, Seeling W. Spinal hematoma : a literature survey with meta-analysis of 613 patients. Neurosurg Rev 2003 ; 26 : 1–49.
11. Harnett MJ, Datta S, Bhavani-Shankar K. The effect of magnesium on coagulation in parturients with preeclampsia. Anesth Analg 2001 ; 92 : 1257–60.
12. Douglas MJ. Platelets, the parturient and regional anesthesia. Int J Obstet Anesth 2001 ; 10 : 113–20.
13. Sibai B, Taslimi MM, El-Nazer A, Amon E, Mabie BC, Ryan GM. Maternal-perinatal outcome associated with the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets in severe pre-eclampsia-eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 501–5.
14. Rasmus KT, Rottman RL, Kotelko DM, Wright WC, Stone JJ, Rosenblatt RM. Unrecognized thrombocytopenia and regional anesthesia in parturients : a retrospective review. Obstet Gynecol 1989 ; 73 : 943–6.
15. Virgil-De-Garcia P, Silva S, Montufar C, Carrol I, De Los Rios S. Anesthesia in pregnant women with HELLP syndrome. Int J Gynecol Obstet 2001 ; 74 : 23–7.
16. Hogg B, Hauth JC, Caritis SN, Sibai BM, Lindheimer M, Van Dorsten JP, et al. Safety of labor epidural anesthesia for women with severe hypertensive disease. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1096–101.
17. Lucas MJ, Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Sidawi JE, Ramin SM, et al. A randomized trial of labor analgesia in women with pregnancy-induced hypertension. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 185 : 970–5.
18. Head BB, Owen J, VincentJr RD, Shih G, Chestnut DH, Hauth JC. A randomized trial of intrapartum analgesia in women with severe preeclampsia. Obstet Gynecol 2002 ; 99 : 452–7.

19. Moir DD, Victor-Rodriques L, Willocks J. Epidural analgesia during labor in patients with pre-eclampsia. J Obstet Gynaecol Brit Commonw 1972 ; 79 : 465–9.
20. James FM III, Davies P. Maternal and fetal effects of lumbar epidural analgesia for labor and delivery in patients with gestational hypertension. Am J Obstet Gynecol 1976 ; 126 : 195–201.
21. Abboud T, Artal R, Sarkis F, Henriksen EH, Kammula RK. Sympathoadrenal activity, maternal, fetal, and neonatal responses after epidural anesthesia in the preeclamptic patient. Am J Obstet Gynecol 1982 ; 144 : 915–8.
22. Okasha AS, Motaweh MM, Bali A. Maternal and fetal effects of continuous lumbar epidural analgesia for labour and delivery in pre-eclamptic patients. Middle East J Anesthesiol 1983 ; 7 : 203–10.
23. Jouppila P, Jouppila R, Hollmen A, Koivula A. Lumbar epidural analgesia to improve intervillous blood flow during labor in severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1982 ; 59 : 158–61.
24. Ramos-Santos E, Devoe LD, Wakefield ML, Sherline DM, Metheny WP. The effects of epidural anesthesia on the Doppler velocimetry of umbilical and uterine arteries in normal and hypertensive patients during active term labor. Obstet Gynecol 1991 ; 77 : 20–6.
25. Nageotte MP, Larson D, Rumney PJ, Sidhu M, Hollenbach K. Epidural analgesia compared with combined spinal-epidural analgesia during labor in nulliparous women. N Engl J Med 1997 ; 337 : 1715–9.
26. Peach MJ, Godkin R, Webster S. Complications of obstetric epidural analgesia and anesthesia : a prospective analysis of 10995 cases. Int J Obstet Anesth 1998 ; 7 : 5–11.
27. Hodgkinson R, Husain FJ, Hayashi RH. Systemic and pulmonary blood pressure during ceasarean section in parturients with gestational hypertension. Can Anaesth J Soc 1980 ; 27 : 389–94.
28. Ramanathan J, Coleman P, Sibai B. Anesthetic modification of hemodynamic and neuroendocrine stress responses to cesarean delivery in women with severe preeclampsia. Anesth Analg 1991 ; 73 : 772–9.
29. Wallace DH, Leveno KJ, Cunningham FG, Giesecke AH, Shearer VE, Sidawi JE. Randomized comparison of general and regional anesthesia for cesarean delivery in pregnancies complicated by severe preeclampsia. Obstet Gynecol 1995 ; 86 : 193–9.
30. Dyer RA, Els L, Farbas J, Torr GJ, Schoeman LK, James MF. Prospective, randomizes trial comparing general with spinal anesthesia for cesarean delivery in preeclamptic patients with nonreassuring fetal heart trace. Anesthesiology 2003 ; 99 : 561–9.
31. Nafiu OO, Salam RA, Elegbe EO. Anaesthetic dilemma : spinal anaesthesia in an eclamptic patient with mild thrombocytopenia and an "impossible" airway. Int J Obstet Anesth 2004 ; 13 : 110–3.
32. Hood DD, Curry R. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean section in severely preeclamptic patients : a retrospective survey. Anesthesiology 1999 ; 90 : 1276–82.
33. Chiu CL, Mansor M, Ng KP, Chan YK. Retrospective review of spinal versus epidural anaesthesia for caesarean section in preeclamptic patients. Int J Obstet Anesth 2003 ; 12 : 23–7.
34. Sharwood-Smith G, Clark V, Watson E. Regional anaesthesia for cesarean section in severe preeclampsia : spinal anaesthesia is the preferred choice. Int J Obstet Anaesth 1999 ; 8 : 85–9.
35. Karaman S, Akercan F, Terek MC. Epidural versus spinal anesthesia for cesarean section in preeclamptic patients. Int J Gynecol Obstet 2005 ; 90 : 68–9.
36. Visalyaputra S, Oraluxna R, Somboonviboon W, Tantivitayatan K, Thienthong S, Saengchote W. Spinal versus epidural anesthesia for cesarean delivery in severe preeclampsia : A randomized, multicenter study. Anesth Analg 2005 ; 101 : 862–8.
37. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ng FF. Comparison of phenylephrine infusion regimens for maintaining maternal blood pressure during spinal anaesthesia for cesarean section. Br J Anaesth 2004 ; 92 : 469–74.
38. Bourne TM, deMelo AE, Bastianpillai BA, May AE. A survey of how British obstetric anaesthesiologists test regional anaesthesia before Caesarean section. Anaesthesia 1997 ; 52 : 901–3.
39. Aya AGM, Mangin R, Vialles N, Ferrer JM, Robert C, Ripart J, et al. Patients with severe preeclampsia experience less hypotension during spinal anesthesia for elective cesarean delivery than healthy parturients : A prospective cohort comparison. Anesth Analg 2003 ; 97 : 867–72.
40. Aya AGM, Vialles N, Tanoubi I, Mangin R, Ferrer JM, Robert C, et al. Spinal anesthesia-induced hypotension : Risk comparison between patients with severe preeclampsia and healthy women undergoing preterm cesarean delivery. Anesth Analg 2005 ; 101 : 869–75.
41. Karinen J, Räsänen J, Alahuhta S, Jouppila R, Jouppila P. Maternal and uteroplacental haemodynamics state in pre-eclamptic patients during spinal anaesthesia for cesarean section. Br J Anaesth 1996 ; 76 : 616–20.
42. Ramanathan J, Vaddadi AK, Arheart KL. Combined spinal and epidural anesthesia with low doses of intrathecal bupivacaïne in women with severe preeclampsia : a preliminary report. Reg Anesth Pain Med 2001 ; 26 : 46–51.
43. Van de Velde M, Berends N, Spitz B, Teunkens A, Vandermeersch E. Low-dose combined spinal-epidural anaesthesia vs. Conventional epidural anaesthesia for cesarean section in pre-eclampsia : a retrospective analysis. Eur J Anaesth 2004 ; 21 : 454–9.
44. Berends N, Teunkens A, Vandermeersch E, Van de Velde M. A randomized trial comparing low-dose combined spinal-epidural anesthesia and conventional epidural anesthesia for cesarean section in severe preeclampsia. Acta Anaesthesiol Belg 2005 ; 56 : 155–62.

45. Mercier FJ, Riley ET, Frederickson WL, Roger-Christoph S, Benhamou D, Cohen SE. Phenylephrine added to prophylactic ephedrine infusion during spinal anesthesia for elective cesarean section. Anesthesiology 2001; 95 : 668–74.
46. Cooper DW, Carpenter M, Mowbray P, Desira WR, Ryall DM, Kokri MS. Fetal and maternal effects of phenylephrine and ephedrine during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology 2002; 97 : 1582–90.
47. Lee A, Ngan Kee WD, Gin T. A quantitative, systematic review of randomised controlled trials of ephedrine versus phenylephrine for the management of hypotension during spinal anesthesia for cesarean delivery. Anesth Analg 2002; 94 : 920–6.
48. Clark VA, Sharwood-Smith GH, Stewart AV. Ephedrine requirements are reduced during spinal anaesthesia for caesarean section in preeclampsia. Int J Obstet Anesth 2005; 14 : 9–13.
49. Heller PJ, Goodman C. Use of local anesthetics with epinephrine for epidural anesthesia in preeclampsia. Anesthesiology 1986; 65 : 224–6.
50. Leighton BL, Norris MC, Sosis M, Epstein R, Chayen B, Larijani GE. Limitations of epinephrine as a marker of intravascular injection in laboring women. Anesthesiology 1987; 66 : 688–91.
51. Hadzic A, Vloka J, Patel N, Birnbach D. Hypertensive crisis after a successful placement of an epidural anesthetic in a hypertensive parturient. Reg Anesth 1995; 20 : 156–8.
52. Connell H, Dalgleish JG, Downing JW. General anaesthesia in mothers with severe preeclampsia/eclampsia. Br J Anaesth 1987; 59 : 1375–80.
53. Lawes EG, Downing JW, Duncan PW, Bland B, Lavies N, Gane GA. Fentanyl-droperidol supplementation of rapid sequence induction in the presence of severe pregnancy-induced and pregnancy aggravated hypertension. Br J Anaesth 1987; 59 : 1381–91.
54. Okafor UV, Okezie O. Maternal and fetal outcome of anaesthesia for cesarean delivery in preeclampsia/eclampsia in Enugu, Nigeria : a retrospective observational study. Int J Obstet Anesth 2005; 14 : 108–13.
55. Longmire S, Leduc L, Jones MM, Hawkins JL, Joyce TH, Cotton DB. The hemodynamic effects of intubation during nitroglycerin infusion in severe preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991; 164 : 551–6.
56. Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BG. Complications related to the pressor response to endotracheal intubation. Anesthesiology 1977; 47 : 524–9.
57. Ramanathan J, Angez JJ, Bush AJ, Lawson P, Sibai BM. Changes in middle cerebral artery blood flow velocity associated with general anesthesia in severe preeclampsia. Anesth Analg 1999; 6 : 717–9.
58. Rout CC, Rocke DA. Effects of alfentanil and fentanyl on induction of anaesthesia in patients with severe pregnancy-induced hypertension. Br J Anaesth 1990; 65 : 468–74.
59. Allen RW, James MFM, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation in hypertensive proteinuric pregnant patients with lignocaine, alfentanil and magnesium sulfate. Br J Anaesth 1991; 66 : 216–23.
60. Ashton WB, James MFM, Janicki P, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. Br J Anaesth 1991; 67 : 741–7.
61. Singh H, Vichitvejpaisal P, Gaines GY, White PF. Comparative effects of lidocaine, esmolol, and nitroglycerin in modifying the hemodynamic response to laryngoscopy and intubation. J Clin Anesth 1995; 7 : 5–8.
62. Bansal S, Pawar M. Haemodynamic responses to laryngoscopy and intubation in patients with pregnancy-induced hypertension : effect of intravenous esmolol with or without lidocaine. Intern J Obstet Anesth 2002; 11 : 4–8.
63. Ngan Kee WD, Khaw KS, Ma KC, Wong ASY, Lee BB, Ng FF. Maternal and neonatal effects of remifentanil at induction of general anesthesia for cesarean delivery. Anesthesiology 2006; 104 : 14–20.
64. Moodley J, Jjuuko G, Rout C. Epidural compared with general anaesthesia for cesarean delivery in conscious women with eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108 : 378–82.
65. Vincent RD, Chestnut DH, Sipes SL, Weimer CP, De Bruyn CS, Blever SA. Magnesium sulfate decreases maternal blood pressure but not uterine blood flow during epidural anesthesia in gravid ewes. Anesthesiology 1991; 74 : 77–82.
66. James MFM, Cork RC, Dennett JE. Succinylcholine pretreatment with magnesium sulfate. Anesth Analg 1986; 65 : 373–6.
67. Ramanathan J, Sibai BM, Pillai R, Angel JL. Neuromuscular transmission studies in preeclamptic women receiving magnesium sulfate. Am J Obstet Gynecol 1988; 158 : 40–6.
68. Hodgson RE, Rout CC, Rocke DA, Louw NJ. Mivacurium for cesarean section in hypertensive parturients receiving magnesium sulphate therapy. Int J Obstet Anesth 1998; 7 : 12–7.
69. Ahn EK, Bai SJ, Cho BJ, Shin YS. The infusion rate of mivacurium and its spontaneous neuro-muscular recovery in magnesium-treated parturients. Anesth Analg 1998; 86 : 523–6.
70. Lurie S, Sadan O, Oron G, Fux A, Boaz M, Ezri T et al. Reduced pseudocholinesterase activity in patients with HELLP syndrome. Reprod Sci 2007; 14 : 192–6.

Chapitre 20

Devenir à court terme des patientes ayant développé une prééclampsie sévère

G. Beucher[1], T. Simonet[2], M. Dreyfus[1]

[1]Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction,
[2]département d'anesthésie-réanimation, CHU de Caen, avenue Georges-Clémenceau,
14033 Caen cedex, France

Mots-clés : Prééclampsie ; Post-partum ; Pronostic ; Prise en charge

Keywords: Preeclampsia; Early postpartum management

Résumé

L'accouchement et la délivrance demeurent le traitement de la prééclampsie et permettent dans la majorité des cas la régression spontanée, complète et rapide des signes cliniques et des anomalies biologiques lors des premiers jours du post-partum. Cependant, les risques de complications liées à l'évolution de la maladie persistent principalement dans les 48 à 72 h, parfois jusqu'à une semaine après l'accouchement. Ils sont favorisés par les bouleversements hémodynamiques du post-partum ou les thérapeutiques instaurées. Cette période à risque mérite donc une surveillance intensive et l'adjonction de traitements appropriés.

Abstract

Early postpartum management of patients with severe preeclampsia

The delivery of the foetus and placenta remains the curative treatment for PE, usually allowing a spontaneous, quick and complete regression of all clinical signs and biological anomalies within the first days.

However, the risk of developing complications associated with the condition persists mainly during the first 48 to 72 hours and up to one week post partum.

Post partum haemodynamic upset and the administered therapeutic measures are predisposing factors to these complications.

This critical period therefore requires intensive monitoring and the delivery of appropriate treatments.

Introduction

Au cours de la prééclampsie (PE), le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire induit par la libération de médiateurs inflammatoires, résultat de la maladie placentaire, provoque une augmentation des résistances vasculaires périphériques, une augmentation de la perméabilité capillaire et une activation de la coagulation. Cette altération

de l'hémodynamique établie pendant la grossesse conduit à un bouleversement des mécanismes d'homéostasie habituellement observés après un accouchement normal. L'accouchement et la délivrance demeurent le traitement de la PE et permettent dans la majorité des cas la régression spontanée, complète et rapide des signes cliniques et des anomalies biologiques lors des premiers jours du post-partum. Cependant, les risques de complications liées à l'évolution de la maladie persistent plusieurs jours après l'accouchement. Une surveillance assidue et une conduite thérapeutique adaptée doivent se poursuivre jusqu'à l'amendement des signes clinicobiologiques.

Physiologie, physiopathologie du post-partum

Physiologie du post-partum après une grossesse normale

Afin de pallier les pertes sanguines liées à l'accouchement, la parturiente présente, en fin de grossesse, un état hypercinétique (élévation du débit cardiaque), hypervolémique (augmentation du volume plasmatique) et vasoplégique (diminution des résistances vasculaires périphériques et pulmonaires) [1,2]. Ces modifications hémodynamiques se majorent pendant le travail (augmentation du retour veineux et des pressions de remplissage du ventricule droit lors des contractions par effet d'autotransfusion) et persistent 2 semaines à 3 mois après l'accouchement [3,4]. L'augmentation du volume sanguin maternel, la baisse de la pression oncotique plasmatique et la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone induisent une augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium, une majoration de la filtration capillaire et des mouvements de liquide vers le secteur extravasculaire interstitiel (équation de Starling) à l'origine d'une surcharge hydrosodée plus ou moins importante [1,2]. Après l'accouchement, l'eau et le sodium accumulés dans le secteur interstitiel réintègrent le compartiment vasculaire puis sont éliminés par la diurèse sous l'effet d'une sécrétion accrue en peptide natriurétique atrial [5,6]. La crise polyurique a lieu en général dans les premières 24 h mais la natriurèse reste élevée durant la première semaine [7]. Malgré l'élimination de cette rétention hydrosodée par la diurèse, les chiffres tensionnels augmentent physiologiquement au cours des premiers jours du post-partum avec un maximum entre le 3e et le 6e j (en moyenne 6 mmHg pour la systolique, 4 mmHg pour la diastolique), environ 12 % des patientes ayant une pression diastolique supérieure à 100 mmHg [8,9].

Physiopathologie du post-partum en cas de prééclampsie

L'état inflammatoire constaté au cours de la grossesse physiologique est majoré au cours de la PE. Le dysfonctionnement de l'endothélium vasculaire induit par la libération de médiateurs inflammatoires, résultat de la maladie placentaire, provoque une augmentation des résistances vasculaires périphériques, une augmentation de la perméabilité capillaire et une activation de la coagulation [10]. L'augmentation de la perméabilité capillaire, l'hypoalbuminémie et la surcharge ventriculaire gauche favorisent chez la femme prééclamptique les mouvements d'eau vers l'espace interstitiel [3,11].

Complications à craindre après l'accouchement d'une femme prééclamptique

Hypertension artérielle

La persistance, l'aggravation de l'hypertension artérielle (HTA) ou son apparition de novo sont à craindre lors du post-partum immédiat. Il existe peu d'études ayant évalué l'évolution tensionnelle de femmes prééclamptiques dans le post-partum. Certaines

retrouvent une diminution initiale de la tension artérielle immédiatement après l'accouchement puis une réascension des chiffres entre le 3e et le 6e j. Dans une étude observationnelle, parmi 110 femmes ayant présenté une PE, la normalisation des chiffres tensionnels (pression diastolique < 90 mmHg) avait lieu en moyenne 16 j (± 10 j) après l'accouchement, le délai de normalisation étant inversement proportionnel au terme [12]. Dans une autre étude évaluant une centaine de PE sévères, la normalisation tensionnelle avait lieu dans la moitié des cas au cours de la première semaine du post-partum [13].

Œdème pulmonaire

Un œdème pulmonaire complique environ 3–8 % des PE. Il survient dans 70–80 % des cas au cours du post-partum, en général dans les trois premiers jours [14,15]. La diminution de la pression oncotique, l'augmentation de la pression hydrostatique intravasculaire et le transfert de l'eau extravasculaire vers le compartiment intravasculaire le favorisent. Le risque de surcharge volémique iatrogène est majeur et doit être pris en compte lors du remplissage vasculaire réalisé pendant le travail, l'anesthésie locorégionale ou la césarienne [16]. L'œdème pulmonaire peut révéler une cardiomyopathie préexistante, dysfonction ventriculaire gauche d'une HTA chronique à laquelle se surajoute la PE dans la plupart des cas.

Insuffisance rénale aiguë

La prévalence de l'insuffisance rénale aiguë au cours de la PE sévère est estimée entre 0,8 et 7,4 %, voire 8–31 % en cas de HELLP syndrome [14]. Liée à une nécrose tubulaire aiguë favorisée par une défaillance hémodynamique, elle survient le plus souvent dans le cadre d'une atteinte multiviscérale [17]. Le recours à la dialyse, en cas d'insuffisance rénale oligoanurique ou de troubles hydroélectrolytiques engageant le pronostic vital, est nécessaire de façon transitoire pour moins de 10 % des patientes [18,19]. L'évolution est habituellement favorable en 2–7 j.

HELLP syndrome

Environ 25–30 % des HELLP syndromes se déclarent dans le post-partum immédiat. Le diagnostic est porté le plus souvent dans les 48 h mais peut se faire jusqu'à 7 j après l'accouchement. Le nadir de la thrombopénie survient dans les premières 24–48 h du post-partum [20,21].

Éclampsie

L'éclampsie survient dans 30–40 % des cas pendant le post-partum, le plus souvent dans les premières 24–48 h (environ 9 cas sur 10), rarement au-delà du 7e j (2 % des cas) [22–24]. Cela impose une vigilance clinique et un traitement préventif en cas de prodromes. Les seuls signes prédictifs seraient la présence de céphalées et l'hyperréflexie ostéotendineuse [25]. Quatre-vingt à 90 % des patientes développant une éclampsie lors du post-partum présentaient initialement des signes fonctionnels (céphalées, troubles visuels, douleur épigastrique) [22,26]. En cas de PE, les vitesses vasculaires cérébrales restent élevées jusqu'à 12 semaines après l'accouchement, indépendamment de la tension artérielle et de l'hématocrite, traduisant la persistance prolongée d'un vasospasme cérébral et d'une perturbation de l'autorégulation de la circulation cérébrale, notamment aux stimuli vasodilatateurs. Ce phénomène d'hyperperfusion cérébrale peut être

responsable de barotraumatisme et de lésions cérébrales (œdème vasogénique) [27,28]. Durant cette période, alors que la libération des substances vasoconstrictrices d'origine placentaire décroît rapidement en quelques jours [29], la prise de vasodilatateurs ou leur administration à doses inadaptées pourrait aggraver le risque de barotraumatisme cérébral par hyperperfusion [28].

Accident vasculaire cérébral

La survenue d'un accident vasculaire cérébral (AVC) hémorragique ou ischémique, serait favorisée par les lésions endothéliales de la PE [30]. Le risque relatif est multiplié par 4 par rapport à une population sans complication hypertensive mais demeure rare (4 cas associés à une PE parmi 20 AVC du post-partum colligés sur 20 ans), et n'est pas significativement associé à une HTA sévère [31]. Martin et al. rapportent les cas de 28 patientes prééclamptiques sévères ayant présenté un AVC. Seize accidents ont eu lieu lors du post-partum (57 %) [32]. La cause était hémorragique dans 92,6 % des cas. La mortalité maternelle était de 53,6 %. La pression systolique était supérieure à 155 mmHg dans 100 % des cas. En revanche, la pression diastolique n'était supérieure ou égale à 110 mmHg que dans 12,5 % des cas. Seules trois patientes avaient reçu un traitement antihypertenseur avant l'AVC (10 %) et 8 patientes avaient présenté une éclampsie (28 %) [32]. L'apparition de céphalées sévères, d'un déficit neurologique focalisé, de troubles de la conscience, du langage ou de la vision doivent interpeller et faire réaliser une imagerie cérébrale. La surveillance et le traitement adapté doivent prévenir les variations des pressions [33].

Maladie thromboembolique

La physiopathologie de la maladie elle-même (activation de la coagulation, consommation des inhibiteurs, microthromboses diffuses multi-organes et une éventuelle prédisposition thrombophilique surajoutée) fait de la PE une situation à risque thromboembolique (voir chapitre 16). Une protéinurie majeure supérieure à 3 g/j associée à une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/l majore la chute des concentrations en antithrombine III et en protéine C, aggravant l'état d'hypercoagulabilité gravidique. Les risques propres d'une césarienne réalisée en urgence se surajoutent.

Mortalité maternelle

La PE sévère est rarement responsable de mortalité maternelle. Au Royaume-Uni, parmi les 20 morts maternelles attribuées à une pathologie hypertensive entre 1994 et 1996, deux étaient survenues après le 3e j du post-partum. Le risque de décès lié à une éclampsie ou à une hémorragie intracrânienne après l'accouchement était inférieur à $1{\cdot}10^6$ naissances [33]. En France, le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle retrouvait entre 1999 et 2001 16 décès liés à la maladie hypertensive, soit 11,3 % des décès maternels (deuxième cause de mortalité maternelle) ; 44 % d'entre eux avaient eu lieu dans les 48 h suivant l'accouchement et 48 % avaient été jugés évitables [34].

Modalités thérapeutiques durant le post-partum

Prise en charge de l'hypertension artérielle

Après l'accouchement, la persistance des désordres hémodynamiques impose la poursuite du traitement antihypertenseur débuté en anténatal ou l'instauration d'un traite-

ment de novo en cas de chiffres tensionnels élevés afin de prévenir les risques potentiels de complications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque congestive et encéphalopathie hypertensive) [35]. Comme en anténatal, il n'existe pas d'arguments scientifiques définissant un seuil tensionnel au-delà duquel un traitement est nécessaire. En général, les seuils admis pour considérer l'HTA comme sévère et justifier un traitement sont la persistance d'une pression systolique supérieure ou égale à 160–180 mmHg et/ou une pression diastolique supérieure ou égale à 105–110 mmHg, lors de deux prises théoriquement situées à 6 h d'intervalle [33,36]. En pratique, un traitement est souvent institué avant ce délai théorique, motivé par la clinique et les risques encourus.

Pour la Cochrane Database, Magee et Sadeghi ont évalué en 2005 les bénéfices et les risques d'un traitement antihypertenseur après l'accouchement dans deux situations : soit en prévention de l'HTA du post-partum après une PE anténatale, soit en traitement d'une HTA de novo ; ils n'ont pu colliger que six essais de qualité méthodologique suffisante [37]. Dans le cadre de la prévention de l'HTA après une PE, trois essais ont été retenus incluant au total 315 patientes, comparant le furosémide (20 à 40 mg/j per os pendant 5–7 j) ou la nifédipine (10 mg per os toutes les 4 h pendant 48 h) au placebo ou à l'absence de traitement. Le critère HTA sévère n'a été évalué dans aucune de ces études. Le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) était utilisé en cas de haut risque d'éclampsie ou systématiquement. Ces trois études ne montraient pas de différence entre les différents groupes en termes d'efficacité (besoin d'un traitement associé, durée de séjour) ou d'innocuité (hypotension). En cas d'HTA de novo du post-partum, trois essais ont été retenus (144 patientes) comparant soit le timolol ou l'hydralazine à la méthyldopa dans le cadre d'une HTA modérée, soit l'hydralazine associée à la nifédipine sublinguale versus nifédipine sublinguale seule en cas d'HTA sévère. Il n'existait aucune différence entre les molécules en termes d'efficacité et de tolérance. Les auteurs concluaient à l'absence de données suffisantes pour recommander une prise en charge plutôt qu'une autre.

En 2007, une étude randomisée incluant 82 patientes présentant une HTA sévère du post-partum a comparé le labétalol à l'hydralazine par voie intraveineuse. Il n'existait aucune différence statistique entre les deux groupes en termes d'efficacité et de tolérance [38]. Une étude randomisée incluant 264 patientes présentant une PE a comparé le furosémide (20 mg/j per os pendant 5 j après l'accouchement) à l'absence de traitement. Les patientes recevant le furosémide avaient une normalisation des chiffres tensionnels plus rapide ($p < 0{,}004$) et une nécessité d'antihypertenseurs moindre à la sortie (6 vs 26 %, $p = 0{,}04$), ceci dans le sous-groupe des PE sévères uniquement [39].

Il existe donc très peu de preuves scientifiques sur les bénéfices du traitement antihypertenseur pendant le post-partum en cas de PE (réduction des risques cardiovasculaires et de la durée de séjour) et sur l'efficacité et l'innocuité des molécules habituellement utilisées en anténatal en cas d'HTA sévère (labétalol, nicardipine).

En France, la voie intraveineuse à l'aide d'un pousse-seringue électrique est traditionnellement préférée à la voie orale pour des raisons de maniabilité, sans preuve scientifique d'un réel bénéfice par rapport à la voie orale. Néanmoins, la voie parentérale garde son intérêt dans les suites de l'accouchement pour des raisons pratiques : action puissante, rapide, facilement modulable par paliers en fonction des chiffres tensionnels et utilisable en postopératoire immédiat. L'apparition d'une HTA sévère dans les suites immédiates de l'accouchement implique la même attitude. Un deuxième antihypertenseur de mode d'action différent peut être associé en cas de mauvais contrôle tensionnel malgré des doses maximales ou une mauvaise tolérance. Le relais per os est généralement entrepris lorsque la pression artérielle est stabilisée, habituellement 24–48 h après. La durée du traitement dépend de la gravité de l'HTA et de la rapidité de normalisation des chiffres. Une diminution puis un arrêt des thérapeutiques peuvent

être proposés après 24–48 h de normalisation tensionnelle, ceci sous couvert d'une surveillance hémodynamique. En cas d'HTA sévère non contrôlée ou de défaillance cardiaque gauche, l'administration d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, contre-indiquée pendant la grossesse, est envisageable en post-partum (énalapril, 5–10 mg/j).

Bilan hydrique et diurèse

Afin de prévenir certains risques cardiovasculaires, un bilan hydrique négatif est un impératif obligeant à colliger strictement sur une feuille de surveillance les apports hydriques et la diurèse. La diurèse doit être quantifiée précisément, à l'aide d'une sonde vésicale à diurèse horaire. La crise polyurique traduit l'élimination de la surcharge hydrosodée, la correction du vasospasme et de la perfusion rénale. Certains retiennent comme indicateur d'amélioration de l'hémodynamique maternelle une diurèse supérieure à 100 ml/h pendant une durée d'au moins 2 h consécutives [40,41]. Contrairement à la période anténatale où ils sont contre-indiqués en raison de l'hypovolémie relative, les diurétiques (furosémide) peuvent être utilisés en cas de surcharge hydrique importante, d'œdème pulmonaire ou d'oligurie persistante. Afin de relancer la diurèse par le biais d'un effet vasodilatateur rénal, des essais randomisés ont utilisé la dopamine à faible dose (< 5 µg/kg/min) chez des patientes oliguriques en post-partum immédiat. Steyn et Steyn, et Lauschke et al. concluent que l'emploi de la dopamine à faibles doses n'a pas fait la preuve de son efficacité dans l'insuffisance rénale oligoanurique, des effets secondaires potentiels étant de plus observés [42,43].

Prévention et traitement de l'éclampsie

Les thérapeutiques utilisées et la surveillance sont les mêmes que pendant la période anténatale (voir chapitres 9 et 12).

Il est actuellement démontré que le $MgSO_4$ est le plus efficace pour réduire le risque de récidive après une crise. Il permet également de réduire significativement le risque d'éclampsie dans certaines PE sévères. Parmi 222 patientes présentant une PE modérée randomisées durant le travail ou le post-partum, l'usage du $MgSO_4$ sur une durée de 12 h après l'accouchement ne prévenait pas le risque d'aggravation de la maladie (12,8 vs 16,8 % en cas de placebo) [44]. Le $MgSO_4$ ne doit donc être prescrit qu'en fonction du rapport risque/bénéfice du traitement, dépendant directement du risque d'éclampsie évalué par la présence de signes de gravité (hyperréflexie ostéo-tendineuse, céphalées, troubles visuels) [45]. Dans ces cas précis et sous réserve d'une surveillance stricte, les risques d'effets secondaires graves sont faibles [46].

Belfort et al. ont comparé la nimodipine (inhibiteur calcique à action vasodilatatrice cérébrale spécifique) au $MgSO_4$ en prévention de l'éclampsie dans une étude randomisée incluant 1650 patientes présentant une PE sévère ; en post-partum, la nimodipine prévenait moins efficacement les convulsions que le $MgSO_4$ en post-partum (1,1 % [n = 819] vs 0 [n = 831], p = 0,01) [47]. Les auteurs suggéraient le rôle de l'élévation des pressions de perfusion cérébrale en cas de PE sévère aggravée par la nimodipine. Des modifications tensionnelles ou volémiques trop brutales peuvent donc être délétères en post-partum immédiat.

La durée du traitement par $MgSO_4$, qu'il ait été débuté avant ou après l'accouchement, ne fait pas l'objet d'un consensus. Dans la plupart des essais randomisés, le traitement est poursuivi pendant 24 h (voir chapitre 11). Dans une étude prospective concernant 503 patientes prééclamptiques, le $MgSO_4$ était arrêté dès la disparition des signes fonctionnels, le contrôle de la tension artérielle et l'amélioration de la diurèse à plus de 100 ml/h pendant au moins 2 h. La durée moyenne du traitement était de 4 h

(extrêmes : 2–77 h). Seules 7,6 % des patientes ont nécessité une réinstauration du traitement devant la réapparition d'une HTA sévère ou de signes fonctionnels [40]. Une étude randomisée incluant 98 patientes ayant accouché après une PE sévère a comparé la durée du traitement par $MgSO_4$ jusqu'à la crise polyurique (diurèse > 100 ml/h pendant au moins 2 h consécutives) à un groupe contrôle où le $MgSO_4$ était donné systématiquement durant 24 h. Les deux groupes présentaient les mêmes critères de gravité, diurèse, chiffres de pression artérielle et durée de séjour. Les patientes recevant du $MgSO_4$ jusqu'à la crise polyurique avaient une durée de traitement plus courte (507 min ± 480 vs 1442 min ± 158, $p < 0,0001$) sans majoration des complications et sans besoin de réinstaurer un traitement lié à la réapparition de signes neurologiques [41].

Corticothérapie du post-partum en cas de HELLP syndrome

En cas de HELLP syndrome, la corticothérapie n'a pas fait la preuve de son intérêt en termes de réduction de la morbidité maternelle (voir chapitre 15).

Allaitement maternel

L'allaitement maternel doit être fortement encouragé, appuyé par la contre-indication des inhibiteurs de la montée laiteuse dérivés de l'ergot de seigle. Une molécule avec un faible passage dans le lait maternel sera privilégiée pour la prise en charge de l'HTA (voir chapitre 7). En 2002, une revue de la littérature rapportait 37 études observationnelles ayant évalué le rapport de concentration lait sur plasma maternel de 41 antihypertenseurs. Les auteurs concluaient à l'innocuité des molécules suivantes : hydralazine, méthyldopa, bêtabloquants à liaison protéique élevée et peu liposolubles (labétalol, propranolol), inhibiteurs de l'enzyme de conversion (vérapamil) et la plupart des inhibiteurs calciques (nifédipine, nicardipine) [48]. L'American Academy of Pediatrics souligne la possibilité d'utiliser le $MgSO_4$ [49].

Inhibition de la lactation

La bromocriptine est un agoniste dopaminergique dérivé de l'ergot de seigle ayant des propriétés vasoactives. Elle est retirée du marché américain depuis 1994 en raison de plusieurs cas rapportés d'hémorragies intracérébrales et d'accidents ischémiques myocardiques et cérébraux chez des femmes avec des antécédents d'hypertension ou des facteurs de risque cardiovasculaire [50,51]. L'existence d'une pathologie hypertensive ou de facteurs de risque cardiovasculaire associés sont des contre-indications absolues à son usage et imposent des alternatives pour inhiber la montée laiteuse. Afin de réduire les tensions mammaires, l'homéopathie (Apis mellifica 9 CH et Bryonia 9 CH) associée aux anti-inflammatoires non stéroïdiens peut être envisagée [52]. Malgré l'absence d'AMM dans l'indication « inhibition de la lactation », la quinagolide (Norprolac®), agoniste dopaminergique non dérivé de l'ergot de seigle, peut être prescrite (1–2 comprimés de 75 µg/j pendant 2–3 semaines) [53]. Cependant, compte tenu de son mode d'action (agoniste dopaminergique), il semble plus logique de la proscrire dans ce contexte (voir chapitre 7).

Prévention thromboembolique

Elle repose sur les données de la conférence de consensus « Thrombophilie et grossesse » de 2003 [54]. En cas de thrombophilie associée, l'anticoagulation est prolongée pendant au moins 6 semaines. En l'absence de thrombophilie, la réalisation d'une césarienne pour PE sévère peut faire l'objet d'une thromboprophylaxie plus courte (7–21 j).

Contraception du post-partum

Selon les RPC établies par l'Anaes en 2004, la contraception estroprogestative est contre-indiquée pendant les 3 premières semaines après l'accouchement et pendant toute la durée de l'allaitement maternel [55]. Une contraception par progestatifs de type désogestrel ou lévonorgestrel peut être utilisée immédiatement après l'accouchement en l'absence d'allaitement ou après 3 semaines dans le cas contraire. Un dispositif intra-utérin ou un implant sous-cutané peut être envisagé après 4 semaines. Une contraception estroprogestative minidosée pourra être proposée ultérieurement en l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire si la pression est normalisée spontanément.

Modalités de surveillance après l'accouchement

Surveillance hémodynamique

- Une surveillance rapprochée de la pression artérielle est indispensable avec adaptation thérapeutique en fonction des chiffres tensionnels. Le traitement intraveineux débuté avant l'accouchement est poursuivi pendant 24–48 h (de façon empirique pendant la période à haut risque de complications), jusqu'à stabilisation de la tension artérielle et retour d'une diurèse satisfaisante.
- L'évaluation des apports hydriques et de la diurèse doit être rigoureuse et faire l'objet d'une feuille de surveillance horaire pendant les premières heures au minimum. De même, la surveillance cardiorespiratoire doit être rapprochée (auscultation pulmonaire régulière, oxymétrie de pouls maternel).
- En cas d'oligurie, un remplissage progressif est envisagé initialement afin de corriger une hypovolémie. Une exploration hémodynamique invasive peut être nécessaire en cas d'œdème pulmonaire, de défaillance cardiaque gauche ou d'insuffisance rénale aiguë afin de mesurer les pressions de remplissage [3]. Les explorations non invasives sont habituellement privilégiées [56] ; cependant, l'échocardiographie avec Doppler pourrait sous-estimer le débit cardiaque de 40 % permettant seulement de suivre l'évolution des variations temporelles du débit cardiaque [57].

Les femmes présentant une défaillance organique (œdème pulmonaire, insuffisance rénale oligoanurique, syndrome hémorragique ou éclampsie) nécessitent une surveillance en secteur de réanimation ou de soins intensifs durant les premières 24–48 h, jusqu'à correction des différents paramètres cliniques et biologiques.

Surveillance neurologique

La surveillance et le traitement adapté doivent prévenir les variations tensionnelles pour limiter les risques d'hypo- ou d'hyperperfusion cérébrale [33].

Surveillance biologique

Après l'accouchement, il est impératif de continuer la surveillance biologique de manière rapprochée car environ 25–30 % des HELLP syndromes se déclarent dans le post-partum immédiat [18,19]. L'évolution des paramètres biologiques est variable et rapide [13]. La chute des plaquettes est en général de 35–50 %/j avec une valeur moyenne de 40 000/mm^3. En l'absence de corticoïdes, le taux de plaquettes remonte dans 85–90 % des cas au-dessus des 100 000/mm^3 dans les 8 j du post-partum, ou dans les 3 j suivant le nadir. Les LDH et les transaminases retrouvent des valeurs normales dans les 4 j.

Sortie du service

Elle ne peut être envisagée qu'après correction des différents désordres hémodynamiques et biologiques, c'est-à-dire rarement avant le 4[e] j après l'accouchement. En cas de nécessité de maintien d'un traitement antihypertenseur à la sortie, la tension artérielle devra être contrôlée régulièrement par le médecin traitant.

Il existe de faibles risques de complications tardives de la PE incitant à informer les patientes sur le besoin de consulter devant l'apparition de signes fonctionnels, et à prolonger la surveillance après la sortie en faisant intervenir le médecin traitant. Une étude rétrospective multicentrique américaine a évalué sur 10 ans le nombre de patientes réadmises dans les 6 semaines après la sortie de l'hôpital pour HTA ou PE. Sur la période étudiée, 5,7 % des PE ont été diagnostiquées au cours du post-partum dont 66 % après leur sortie de l'hôpital (n = 151). Le délai moyen entre l'accouchement et la réadmission était de 164 h (extrêmes : 24–576 h). Seules 10 % des patientes avaient été admises après un contrôle de la tension artérielle à domicile, alors que 62 % présentaient des céphalées. Les complications furent les suivantes : éclampsie (16 %), œdème pulmonaire (6 %), accident thromboembolique (1,3 %), un décès maternel de cause inconnue. Cinquante-deux pour cent des patientes eurent besoin d'un traitement antihypertenseur et 87 % de $MgSO_4$ [58].

Au total, l'accouchement, s'il est le seul traitement efficace de la prééclampsie, ne constitue pas le terme de la prise en charge des patientes compte tenu de la fréquence et de la gravité potentielle des complications dans le post-partum immédiat.

Références

Bases de données : Medline, Cochrane Database System Review, PubMed
Période de recherche : sans limites

1. Hays PM, Cruikshank DP, Dunn LJ. Plasma volume determination in normal and preeclamptic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 958–66.
2. O'Day MP. Cardio-respiratory physiological adaptation of pregnancy. Sem Perinatol 1997 ; 21 : 268–75.
3. Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. Crit Care Med 2005 ; 33 : S354–61.
4. Fournie A LA, Parant O, Ko-Kivok-Yun P. Modifications de l'organisme maternel au cours de la grossesse. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris). Obstétrique, 5-008-A-10. 1999.
5. Bungum L, Tollan A, Oian P. Antepartum to postpartum changes in transcapillary fluid balance. Br J Obstet Gynaecol 1990 ; 97 : 838–42.
6. Pouta AM, Rasanen JP, Airaksinen KE, Vuolteenaho OJ, Laatikainen TJ. Changes in maternal heart dimensions and plasma atrial natriuretic peptide levels in the early puerperium of normal and pre-eclamptic pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1996 ; 103 : 988–92.
7. Castro LC, Hobel CJ, Gornbein J. Plasma levels of atrial natriuretic peptide in normal and hypertensive pregnancies : a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 1642–51.
8. Walters BN, Thompson ME, Lee A, De Swiet M. Blood pressure in the puerperium. Clin Sci 1986 ; 71 : 589–94.
9. Bayliss H BD, Churchill D. A study of puerperal blood pressure in hypertensive and normotensive pregnancies. Hypertens Pregn 2002 ; 21 (suppl1) : 33.
10. Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Physiopathologie de la prééclampsie. J Gynécol Obstet Biol Reprod 2008 ; 37 : 16–23.
11. Oian P, Maltau JM, Noddeland H, Fadnes HO. Transcapillary fluid balance in pre-eclampsia. Br J Obstet Gynaecol 1986 ; 93 : 235–9. NA
12. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women : relationship with renal impairment and week of delivery. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 506–12.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

13. Makkonen N, Harju M, Kirkinen P. Postpartum recovery after severe pre-eclampsia and HELLP-syndrome. J Perinat Med 1996 ; 24 : 641–9.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

14. Sibai BM, Barton JR. Expectant management of severe preeclampsia remote from term : patient selection, treatment, and delivery indications. Am J Obstet Gynecol 2007 ; 196 : 514 e1–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

15. Benedetti TJ, Kates R, Williams V. Hemodynamic observations in severe preeclampsia complicated by pulmonary edema. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 152 : 330-4.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

16. Sibai BM, Mabie WC. Hemodynamics of preeclampsia. Clin Perinatol 1991 ; 18 : 727-47. NA
17. Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Chahine R, Sibai BM. Risk factors for adverse maternal outcomes among women with HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 444-8.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

18. Sibai BM, Ramadan MK. Acute renal failure in pregnancies complicated by hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets. Am J Obstet Gynecol 1993 ; 168 : 1682-7.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 4

19. Drakeley AJ, Le Roux PA, Anthony J, Penny J. Acute renal failure complicating severe preeclampsia requiring admission to an obstetric intensive care unit. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 253-6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

20. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I, Salama M, Mercer BM, Friedman SA. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). Am J Obstet Gynecol 1993 ; 169 : 1000-6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

21. Martin JN, Jr., Blake PG, Perry KG Jr, McCaul JF, Hess LW, Martin RW. The natural history of HELLP syndrome : patterns of disease progression and regression. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 164 : 1500-9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

22. Miles JF Jr, Martin JN Jr, Blake PG, Perry KG Jr, Martin RW, Meeks GR. Postpartum eclampsia : a recurring perinatal dilemma. Obstet Gynecol 1990 ; 76 : 328-31.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

23. Chames MC, Livingston JC, Ivester TS, Barton JR, Sibai BM. Late postpartum eclampsia : a preventable disease ? Am J Obstet Gynecol 2002 ; 186 : 1174-7.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

24. Douglas KA, Redman CW. Eclampsia in the United Kingdom. BMJ 1994 ; 309 : 1395-400.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

25. Witlin AG, Saade GR, Mattar F, Sibai BM. Risk factors for abruptio placentae and eclampsia : analysis of 445 consecutively managed women with severe preeclampsia and eclampsia. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 180 : 1322-9.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 6

26. Kullberg G, Lindeberg S, Hanson U. Eclampsia in Sweden. Hypertens Pregn 2002 ; 21 : 13-21. NA
27. Riskin-Mashiah S, Belfort MA. Preeclampsia is associated with global cerebral hemodynamic changes. J Soc Gynecol Invest 2005 ; 12 : 253-6. NA
28. Belfort MA, Varner MW, Dizon-Townson DS, Grunewald C, Nisell H. Cerebral perfusion pressure, and not cerebral blood flow, may be the critical determinant of intracranial injury in preeclampsia : a new hypothesis. Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 626-34. NA
29. Makkonen N, Heinonen S, Hongisto T, Penttila I, Kirkinen P. Normalization of vasoactive changes in preeclampsia precedes clinical recovery. Hypertens Pregn 2002 ; 21 : 51-64. NA
30. Skidmore FM, Williams LS, Fradkin KD, Alonso RJ, Biller J. Presentation, etiology, and outcome of stroke in pregnancy and puerperium. J Stroke Cerebrovasc Dis 2001 ; 10 : 1-10. NA
31. Witlin AG, Mattar F, Sibai BM. Postpartum stroke : a twenty-year experience. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 83-8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

32. Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and severe preeclampsia and eclampsia : a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 246-54.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 6

33. Tan LK, De Swiet M. The management of postpartum hypertension. BJOG 2002 ; 109 : 733-6. NA
34. Rapport du Comité national d'experts sur la mortalité maternelle. 2001. www.sante.gouv.fr
35. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : S1-22.
36. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Int J Gynecol Obstet 2002 ; 77 : 67-75.
37. Magee L, Sadeghi S. Prevention and treatment of postpartum hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2005 ; 1 : CD004351.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 3

38. Vigil-De Gracia P, Ruiz E, Lopez JC, De Jaramillo IA, Vega-Maleck JC, Pinzon J. Management of severe hypertension in the postpartum period with intravenous hydralazine or labetalol : a randomized clinical trial. Hypertens Pregn 2007 ; 26 : 163–71.

Cr : 0	Di :1	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 3

39. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide : a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2005 ; 105 : 29–33.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 7

40. Isler CM, Barrilleaux PS, Rinehart BK, Magann EF, Martin JN Jr. Postpartum seizure prophylaxis : using maternal clinical parameters to guide therapy. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 66–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

41. Fontenot MT, Lewis DF, Frederick JB, Wang Y, Defranco EA, Groome LJ, et al. A prospective randomized trial of magnesium sulfate in severe preeclampsia : use of diuresis as a clinical parameter to determine the duration of postpartum therapy. Am J Obstet Gynecol 2005 ; 192 : 1788–93.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 8

42. Steyn DW, Steyn P. Low-dose dopamine for women with severe pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev 2007 ; 1 : CD003515.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 2	Tot : 6

43. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, Eckardt KU. Low-dose dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. Kidney Int 2006 ; 69 : 1669–74. NA
44. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Mabie BC, Sibai BM. Magnesium sulfate in women with mild preeclampsia : a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2003 ; 101 : 217–20.

Cr : 0	Di : 1	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 3

45. Sibai BM. Magnesium sulfate prophylaxis in preeclampsia : Lessons learned from recent trials. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1520–6.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 3	Tot : 10

46. Girard B, Beucher G, Muris C, Simonet T, Dreyfus M. Sulfate de magnésium et prééclampsies sévères : utilisation en pratique courante. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2005 ; 34 : 17–22.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

47. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC Jr. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 2003 ; 348 : 304–11.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 2	Tot : 8

48. Beardmore KS, Morris JM, Gallery ED. Excretion of antihypertensive medication into human breast milk : a systematic review. Hypertens Pregn 2002 ; 21 : 85–95. NA
49. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001 ; 108 : 776–89.
50. Katz M, Kroll D, Pak I, Osimoni A, Hirsch M. Puerperal hypertension, stroke, and seizures after suppression of lactation with bromocriptine. Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 822–4. NA
51. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum angiopathy and other cerebral vasoconstriction syndromes. Neurocritical Care 2005 ; 3 : 91–7. NA
52. Berrebi A, Parant O, Ferval F, Thene M, Ayoubi JM, Connan L, et al. Traitement de la montée laiteuse non souhaitée par homéopathie dans le post partum immédiat. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ; 30 : 353–7. NA
53. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. Drug Saf 1996 ; 14 : 228–38.
54. Thrombophilie et grossesse. Prévention des risques maternels thrombotiques et placentaires. Ann Med Int 2003 ; 154 : 422–30.
55. Recommandations pour la Pratique Clinique. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. 2004. Service des recommandations professionnelles de l'Anaes. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 30 : 353–7.
56. Fujitani S, Baldisseri MR. Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. Crit Care Med 2005 ; 33 : S354–61.

Cr : 1	Di : 1	BB/R : 1	Ni : 1	Tot : 5

57. Penny JA, Anthony J, Shennan AH, De Swiet M, Singer M. A comparison of hemodynamic data derived by pulmonary artery flotation catheter and the esophageal Doppler monitor in preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 183 : 658–61. NA
58. Matthys LA, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Delayed postpartum preeclampsia : an experience of 151 cases. Am J Obstet Gynecol 2004 ; 190 : 1464–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 2	Ni : 1	Tot : 7

Chapitre 21

Pronostic obstétrical, rénal et vasculaire à long terme dans les suites de la prééclampsie

O. Pourrat[1], F. Pierre[2]

[1]Consultation de médecine interne, service de réanimation médicale et médecine interne,
[2]service de gynécologie-obstétrique, CHU et université de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers, France

Mots-clés : Suivi du post-partum ; Risque de récidive ; Pronostic à long terme

Keywords: Long term prognosis; Reoccurrence

Résumé

La prééclampsie (PE), l'éclampsie et le syndrome HELLP sont des complications sévères de la grossesse associées à une élévation du risque de morbi-mortalité non seulement fœtale mais aussi maternelle. La question du pronostic et notamment du risque de récidive est donc primordiale pour la patiente et les médecins en charge de la surveillance des grossesses ultérieures. Ce risque est estimé inférieur à 10 % pour l'ensemble des patientes prééclamptiques. Toutefois il est particulièrement augmenté lorsque la première manifestation est apparue précocement, avant 28 semaines d'aménorrhée. Chez ces patientes, une pathologie rénale sous-jacente ou une hypertension artérielle (HTA) essentielle ou secondaire peut être mise en évidence. Un bilan rénal doit toujours s'assurer de la guérison complète de l'HTA et de la protéinurie et, dans le cas contraire, rechercher une affection rénovasculaire, du parenchyme rénal ou urologique. Un bilan de thrombophilie est pratiqué dès le post-partum immédiat après une PE sévère apparue précocement, surtout si elle s'est accompagnée d'un retard de croissance in utero ou d'une mort fœtale, ou bien en cas de récidive sévère et précoce. La biopsie rénale n'est envisagée que rarement : elle est faite dès les premiers jours du post-partum lorsqu'il existe des arguments pour une pathologie systémique sous-jacente en poussée (une maladie lupique avant tout), ou bien à distance si la protéinurie persiste au-delà de 6 mois. La PE sévère est le marqueur d'une pathologie vasculaire de brève durée, mais elle doit être considérée comme un facteur de risque ultérieur d'artériosclérose et de complications cardiovasculaires justifiant un suivi vasculaire, rénal et métabolique au long cours.

Abstract

Late prognosis after preeclampsia

Preeclampsia, eclampsia and HELLP syndrome are severe complications of pregnancy associated with a high morbidity and mortality for both mother and foetus.
The issue of prognosis with regards to risk of relapse is therefore of upmost importance for both the patients and doctors managing their subsequent pregnancies.
The overall risk of relapse is estimated to be less than 10%.
The risk is especially increased in case of early onset, before the 28th week of amenorrhea. In such patients, an underlying renal disease, essential hypertension or secondary hypertension might be identified.
A renal consultation must ensure the complete resolution of the hypertension and proteinuria, otherwise investigations need to be carried out looking for an underlying renal or vascular disease affecting the renal parenchyma or outflow.
Screening for a hereditary thrombophilia is performed in the immediate post-partum period following and early onset PE, especially if associated with an IUGR, fetal death, or in an early and severe relapse.
A renal biopsy is only rarely considered : it is either performed within the first post-partum days whenever a systemic disease flare-up is suspected (i.e. SLE), or late if the proteinuria failed to settle beyond 6 months post-part
Severe PE is a marker of a vascular disease of short duration, but must be considered a risk factor for later atherosclerosis with cardiovascular complications, justifying long term cardiovascular, renal and metabolic follow-up.

Introduction

Après la survenue d'une prééclampsie (PE), d'un syndrome HELLP, voire d'une éclampsie lors d'une première grossesse, le devenir obstétrical des grossesses ultérieures est en fait directement lié au risque de récidive d'une pathologie vasculorénale du même type, mais également à d'autres complications liées à une pathologie vasculaire placentaire comme un retard de croissance fœtale (RCIU), un hématome rétroplacentaire (HRP), une prématurité, etc. L'existence de ce risque pose un certain nombre de questions concernant ses possibilités d'évaluation et de prédiction. Dans ce contexte, la recherche d'une pathologie sous-jacente doit être systématiquement entreprise [1], notamment d'une hypertension artérielle (HTA) chronique ou d'une affection rénale [2,3], ou bien d'une auto-immunité correspondant à une maladie définie comme un lupus ou un syndrome des anticorps antiphospholipides (SAPL) ou non (positivité isolée d'anticorps antinucléaires ou antiphospholipides), ou encore d'une anomalie thrombophilique héréditaire [4]. Enfin, indépendamment du risque de récidive lui-même, la survenue d'une PE sévère représente un événement qu'un nombre de plus en plus élevé d'études relie à des complications rénales et vasculaires à long terme (HTA, accidents vasculaires).

Bilan clinique et paraclinique après une prééclampsie

Un avis médical spécialisé doit être pris d'emblée en cas de signes extrarénaux évocateurs de maladie systémique, d'insuffisance rénale, d'hypertension résistante à une bithérapie, d'un syndrome urinaire de présentation « atypique » pour une PE (présence d'une hématurie) ou d'un syndrome néphrotique. Dans ces situations particulières, l'indication d'une ponction-biopsie rénale (PBR) doit être discutée sans attendre.
Dans tous les cas, une réévaluation s'impose dans les 2 à 3 mois du post-partum en consultation médicale spécialisée auprès d'un interniste, d'un néphrologue ou de tout

autre médecin expérimenté dans ce type de pathologie (rendez-vous pris avant la sortie de la maternité).
Cette consultation a plusieurs buts :
- vérifier que la pression artérielle est bien revenue à la normale et qu'elle l'est restée à distance de l'arrêt du traitement antihypertenseur, que le débit de la protéinurie est de nouveau physiologique (< 0,20 g/j) et qu'il n'existe pas d'anomalies morphologiques rénales (dans les cas où un examen d'imagerie a été jugé indispensable à pratiquer) ;
- discuter des modalités de la contraception les plus adaptées à chaque patiente ;
- donner des informations précises sur les facteurs de risque vasculaire à moyen et long terme (tabac, surpoids, hyperlipémie, déséquilibre nutritionnel, etc.).

Bilan clinique

Il doit comprendre une observation médicale très complète à la recherche d'antécédents familiaux : accidents vasculaires (notamment de survenue précoce), facteurs de risque d'artériosclérose, pathologies vasculaires placentaires, maladie veineuse thromboembolique, néphropathie, uropathie, etc. Les antécédents personnels doivent être également détaillés, sur le plan vasculaire (chiffres tensionnels avant la grossesse, sous contraceptifs estroprogestatifs), uronéphrologique (infections urinaires récidivantes, coliques néphrétiques, intervention urologique, etc.), métabolique (surpoids, hypercholestérolémie) et toxique (tabagisme actif et passif), mais aussi recherche d'antécédents pouvant orienter vers une affection auto-immune (critères de lupus comme un rash cutané, des arthralgies de type inflammatoire, une anémie hémolytique, une thrombopénie chronique, une épilepsie, une péricardite, une valvulopathie, une maladie veineuse thromboembolique, une hypothyroïdie auto-immune, etc.).
L'examen doit comprendre la prise de la pression artérielle, la pesée et la recherche d'une augmentation du volume du foie, de la rate, des ganglions et de la thyroïde, l'examen de la peau et des articulations, l'auscultation du cœur et des poumons, la recherche d'un souffle sur le trajet des artères rénales et d'une douleur à la percussion des fosses lombaires. Une bandelette réactive urinaire est pratiquée systématiquement pour vérifier la protéinurie mais également écarter une hématurie microscopique ou une infection urinaire.

Bilan paraclinique (tableau 1)

Il comprend la recherche d'une série d'éléments pouvant orienter vers une affection sous-jacente ayant pu favoriser l'apparition de la PE : une hypokaliémie (prélèvement sanguin effectué sans garrot et analysé rapidement) peut faire évoquer une HTA rénovasculaire ou d'origine surrénalienne. Une hypercalcémie peut suggérer un très rare adénome parathyroïdien. Il n'est probablement pas utile de rechercher des autoanticorps antinucléaires de façon systématique après une PE s'il n'existe pas au moins trois critères de la classification américaine des rhumatologues (sauf en cas de mort fœtale in utero [MFIU] nécessitant alors d'écarter des anti-SSA et anti-SSB).
Une exploration rénale par imagerie est habituellement proposée après une PE mais il faut noter qu'il n'existe aucune série publiée justifiant ce type d'investigation. Dans une étude de 103 cas de PE, l'échographie rénale effectuée chez 93 patientes et le Doppler des artères rénales chez 28 d'entre elles n'ont révélé aucune anomalie [3].
Un bilan thrombophilique doit être discuté dans tous les cas : il comprend la recherche d'anomalies héréditaires (les examens de biologie moléculaire nécessitent que la patiente soit informée du principe de la recherche, de son intérêt et signe le formulaire

Tableau 1.
Bilan clinique et paraclinique d'une prééclampsie à la consultation du post-partum.

Vérification du retour à la normale de la tension artérielle, de la protéinurie des 24 h et, si nécessaire, de la protidémie, de la créatininémie, des plaquettes et des transaminases
Bandelette réactive urinaire
Ionogramme sanguin (Na, K, Cl, HCO_3^-, Ca^{++})*
Bilan immunologique* si critères évoquant un lupus : anticorps antinucléaires, anti-DNA et anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles (anti-SSA et anti-SSB)
Une échographie rénale est demandée si l'HTA et/ou la protéinurie n'ont pas disparu lors de la consultation du post-partum ou bien si existent des antécédents évoquant une uronéphropathie
Un bilan de thrombophilie héréditaire et acquis* (voir tableau 2) est pratiqué si la PE a été précoce ou récidivante ou atypique, ou bien si existent des antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique

*Examens à faire s'ils n'ont pas déjà été faits lors du séjour à la maternité.

réglementaire de consentement de toute analyse génétique) et d'anomalies acquises sous la forme d'anticorps antiphospholipidiques, ainsi que le dosage de l'homocystéinémie (tableau 2).

Les résultats détaillés des principales études publiées concernant le lien entre les anomalies thrombophiliques et la PE figurent au chapitre 16. Il faut retenir en pratique que la plupart des études ont retrouvé une augmentation de la prévalence d'anticorps antiphospholipidiques chez les femmes ayant eu une PE, jusqu'à 29 % dans une série [1]; en revanche, une large étude cas-témoin n'a pas mis en évidence de lien entre la présence d'anticorps antiphospholipidiques et la survenue d'une PE [5]. L'indication de la recherche des anticorps antiphospholipidiques est discutée devant une PE peu sévère, tardive et sans RCIU; elle s'impose en revanche devant toute PE sévère et précoce, tout particulièrement si la PE est associée à un RCIU ou une MFIU [6]. L'indication de la recherche d'une anomalie thrombophilique héréditaire n'est pas justifiée si la PE a été peu sévère, tardive et sans RCIU; elle est en revanche souhaitable devant une PE sévère et précoce, ou bien une PE associée à un RCIU, une MFIU, un HRP [6], ou encore une PE sévère récidivante; elle est formelle si existent des antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique.

Il faut cependant bien noter qu'en l'absence d'antécédents thromboemboliques veineux, la nécessité du bilan thrombophilique héréditaire est discutable [6–9] : d'abord parce que les résultats publiés dans la PE sont discordants, et donc leur rentabilité est contestée, ensuite parce qu'aucune étude n'a permis d'affirmer que la mise en évidence d'une anomalie thrombophilique héréditaire entraînera des attitudes thérapeutiques permettant de réduire le risque de récidive [8,9]. La découverte de taux significatifs d'anticorps antiphospholipidiques débouche en revanche de façon consensuelle sur la prescription d'un traitement antithrombotique lors d'une grossesse ultérieure, bien que les modalités optimales de ce traitement soient controversées [8,9] (voir chapitre 17).

Au total, la recherche d'anticorps antiphospholipidiques doit être pratiquée après une PE sévère et précoce, surtout avec RCIU ou MFIU, et les conséquences thérapeutiques doivent en être discutées. La recherche d'une anomalie thrombophilique héréditaire peut être pratiquée, ainsi que le dosage de l'homocystéinémie, mais les implications thérapeutiques en cas de grossesse ultérieure restent à déterminer [8,9].

Schématiquement :

Tableau 2.
Bilan de détection d'une thrombophilie*.

Dosage de l'antithrombine†, des protéines C et S‡, recherche d'un anticoagulant circulant du type antiprothrombinase† et d'une résistance à la protéine C activée (RPCA)
Recherche de mutation du gène de la prothrombine G 20210A§ et, en cas de positivité de la RPCA, de celle du gène du facteur V Leiden
Dosage de l'homocystéinémie
Dosage des anticorps anticardiolipines (IgG et IgM) et anti-β2-glycoprotéines de type I (IgG et IgM)

*Examens à faire s'ils n'ont pas déjà été faits lors du séjour à la maternité.

† Examens à faire en l'absence de traitement héparinique.

‡ Le dosage de la protéine S n'a aucune valeur s'il est fait pendant la grossesse ou en post-partum immédiat ; il ne doit être fait que 2–3 mois après l'accouchement et en dehors de toute contraception estroprogestative classique.

§ Avec le consentement écrit de la patiente.

- **L'hypertension persiste en l'absence de syndrome urinaire** (pas de protéinurie ni d'hématurie). Une HTA chronique est diagnostiquée dans 10 [3] à 38 % [1] des cas selon les séries ; une étude récente d'une cohorte de 216 cas de PE sévère et précoce a trouvé une prévalence de 32 % [4]. Une pathologie rénovasculaire doit être évoquée de principe et un examen par écho-Doppler des artères rénales pratiqué à la recherche d'une lésion d'une artère rénale (fibrodysplasie notamment). Si le résultat n'est pas concluant (chez l'obèse), une angio-IRM est demandée. Si l'HTA est sévère, ou atypique (absence d'antécédent familial d'HTA et/ou d'accident vasculaire précoce), ou si existe une alcalose hypokaliémique avec fuite urinaire de potassium, un hyperaldostéronisme doit être également écarté en dosant la rénine et l'aldostérone plasmatiques.
- **Un syndrome urinaire significatif (protéinurie > 1 g/j ± hématurie microscopique) persiste**, éventuellement associé à une hypertension [2]. Se pose alors le problème de l'identification de la maladie rénale sous-jacente par un examen histologique rénal par PBR qui sera pratiqué d'autant plus rapidement qu'il existe une insuffisance rénale. En l'absence de signes d'appel pour une maladie systémique, d'insuffisance rénale et de syndrome néphrotique, il est habituellement proposé de temporiser 3 à 6 mois supplémentaires en surveillant l'évolution de la protéinurie et de la créatininémie, car les lésions rénales que l'on peut trouver dans ce cas ne relèvent en règle pas de traitement corticoïde ni immunosuppresseur. La PBR sera pratiquée en cas de persistance de la protéinurie au-delà de 6–9 mois.
- **La pression artérielle est normalisée, mais une protéinurie de faible abondance persiste (< 1 g/j)**. On ne dispose pas de séries récentes donnant des informations précises sur la persistance de la protéinurie à distance de la PE et les résultats de l'examen histologique rénal pratiqué. Une étude de 103 cas de PE précoces n'a retrouvé une protéinurie persistante que dans 5 % des cas à 3 mois et dans 1 % à 6 mois [3].
- **La découverte d'une anomalie thrombophilique**, héréditaire ou acquise, justifie les précautions habituelles dans les situations connues pour augmenter le risque thromboembolique. La positivité du bilan de thrombose impose un avis spécialisé pour délivrer les consignes de prophylaxie dans les situations à risque thrombogène (grossesses ultérieures notamment) et proposer une enquête familiale en cas d'anomalie constitutionnelle. En dehors des périodes à risque élevé, il n'y a pas de traitement médicamenteux antithrombotique à proposer. Dans le cas où l'on a mis en évidence des anticorps antiphospholipides à plusieurs occasions, une prévention à long terme

des accidents vasculaires doit être discutée. Une étude rétrospective non randomisée a suggéré l'utilité de l'aspirine à 80 mg/j dans une série de 65 patientes avec un SAPL s'étant exprimé seulement par des fausses couches itératives, et suivies en moyenne pendant 8 ans [10]. En revanche, une étude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo, menée par la même équipe, n'a pas confirmé l'efficacité préventive de ce traitement dans une série de 98 patients ayant des anticorps antiphospholipides de façon asymptomatique et suivis pendant 2 ans et demi en moyenne [11].

Enfin, la contraception est discutée lors de cette consultation du post-partum : la reprise d'une contraception estroprogestative est autorisée si l'HTA et la protéinurie ont disparu et si le bilan pratiqué est normal, avec surveillance tensionnelle comme lors de tout renouvellement de cette prescription. Elle est définitivement contre-indiquée si une anomalie thrombophilique a été mise en évidence, et elle est déconseillée en cas d'obésité, de tabagisme ou de terrain familial sévère d'artériosclérose précoce.

Pronostic obstétrical de la prééclampsie

Pronostic après une prééclampsie

Alors que l'incidence générale des récidives lors des grossesses ultérieures dans les PE est considérée comme relativement faible, elle est en revanche élevée (jusqu'à 47 %) dans les PE sévères [12]. Dans une cohorte de 125 patientes ayant présenté une PE avant 27 SA et suivies pendant une durée moyenne de 5 ans [13], la PE récidivait dans 65 % des 169 grossesses ultérieures. De plus, cette récidive survenait de façon précoce (32 % dès le 2e trimestre). La mortalité fœtale périnatale était également élevée (16 %) [13].

Ces femmes avec PE précoce (dès le 2e trimestre) et sévère constituent donc un groupe particulier avec un risque de récidive particulièrement élevé (tableau 3). Des études plus récentes ont confirmé ce risque élevé, de l'ordre de 25 [14] à 34 % [15]. Dans une large étude cas-témoin, ce risque relatif (RR) de récidive était d'autant plus élevé que la PE était apparue précocement : RR de 15 si la PE était apparue à la grossesse précédente entre 20 et 33 SA ; RR de 10 si elle était apparue entre 33 et 36 SA ; RR de 8 si elle était apparue après 37 SA [15]. Dans une étude comportant 120 femmes ayant déjà eu une PE avant 34 SA, le taux de récidive était de 25 % [16].

Pronostic après une éclampsie

Dans une série de 366 grossesses faisant suite à une grossesse compliquée d'éclampsie, une PE était observée dans 22 % des cas [17]. La précocité de la survenue de l'éclampsie (avant 30 SA) était un facteur notable de risque de récidive de la PE et de complications obstétricales [17].

Tableau 3.
Risques de récidive des pathologies vasculorénales de la grossesse.

Hypertension gestationnelle	Fréquente (> 50 %) mais sans augmentation significative du risque de PE
Prééclampsie	++ lorsque la première PE survient avant 28 SA ++ si néphropathie chronique préexistante (insuffisance rénale, greffe rénale, protéinurie) + si HTA préexistante
HELLP syndrome	++ (> 50 %) si premier épisode avant 32 SA et critères de sévérité (plaquettes < 100 000/mm^3)

Pronostic obstétrical après un syndrome HELLP

Après un syndrome HELLP sévère marqué par un taux de plaquettes inférieur à 100 000/mm^3, près de la moitié des femmes présente une récidive de pathologie vasculorénale sous forme de PE ou de syndrome HELLP [18]. Cette fréquence des récidives semble particulièrement élevée si le premier épisode survient avant 32 SA. La précocité et la sévérité des signes de HELLP syndrome peuvent donc être considérées comme des marqueurs pronostiques indiscutables du risque de récidive. Le risque de complications obstétricales (HRP, RCIU, prématurité, mort périnatale) chez les parturientes ayant développé un syndrome HELLP lors d'une grossesse précédente apparaît multiplié par un facteur 2, et ce d'autant qu'une hypertension est présente lors de la deuxième grossesse [19]. Chez les patientes hypertendues chroniques qui avaient eu un syndrome HELLP, le pourcentage de PE au cours des grossesses ultérieures atteignait 75 % [19]. Une étude plus récente, de la même équipe, a retrouvé chez 697 femmes une récidive du syndrome HELLP dans 6 % des cas seulement, mais une PE dans 55 % des cas, avec 53 % de prématurité et 11 % de mortalité périnatale [20].

La consultation du post-partum doit se terminer par un temps indispensable d'information de la patiente concernant l'éventualité d'une récidive, sous la même forme clinique ou une autre, lors d'une éventuelle grossesse ultérieure. Il faut arriver à faire comprendre à la patiente que le risque statistique peut être indiqué à titre d'information (en pourcentage de récidives sur une série globale de patientes), mais que ce risque est impossible à prédire à l'échelon individuel, d'autant plus qu'il est souvent multifactoriel (terme d'apparition de la PE de la grossesse précédente, indice de masse corporelle, anomalies thrombophiliques éventuelles, tabagisme actif, etc.). Il est encore trop tôt pour affirmer que les découvertes récentes des modifications des facteurs angiogéniques plasmatiques survenant dans la PE auront des implications diagnostiques, et a fortiori thérapeutiques, dans la prise en charge des grossesses à risque élevé de récidive de la PE [21].

Quoi qu'il en soit, en l'absence de détection d'une situation à risques particuliers (néphropathie, lupus évolutif, syndrome grave des antiphospholipides, HTA difficile à contrôler), il n'y a pas lieu de contre-indiquer une nouvelle grossesse, mais une information claire et loyale doit être délivrée. Un suivi clinique précoce en milieu spécialisé lors de la grossesse suivante (paramètres sanguins et urinaires, mesure de la pression artérielle, échographie fœtale répétée, Doppler des artères utérines) est indispensable. Le suivi repose sur un protocole précis écrit de toutes les étapes de cette surveillance ultérieure et sur un compte rendu détaillé de la consultation dicté en présence de la patiente. Ces documents sont adressés au médecin traitant, à l'obstétricien, au gynécologue médical s'il y en a un, aux autres spécialistes d'organe le cas échéant, et éventuellement à la patiente si elle le demande.

La prescription d'un traitement antithrombotique préventif est envisagée dans certains cas, malgré l'absence de consensus sur son utilité pratique. Une méta-analyse a évalué à 10 % la réduction du risque de récidive de PE [22]. Une prescription d'aspirine à faible dose à titre préventif doit donc être discutée en fonction des circonstances : si l'indication est retenue après une discussion adaptée à chaque cas de façon individuelle (antiphospholipides, lupus, antécédent de PE précoce ou récidivante, ou de mort fœtale d'origine vasculaire), elle est donnée précocement, dès 10–12 SA. Enfin, en ce qui concerne les traitements hépariniques à visée préventive de la PE, des résultats récents paraissent encourageants [23–28], mais des essais contrôlés portant sur des effectifs suffisants sont indispensables avant d'envisager, en dehors de cas particuliers, la mise en œuvre de ces traitements en pratique clinique [6].

Pronostic vasculaire et rénal à long terme

Pronostic rénal et risque d'hypertension chronique après une prééclampsie

L'impact éventuel de la PE sur le devenir ultérieur de la fonction rénale, ou en d'autres termes, le risque de séquelles rénales, est extrêmement difficile à apprécier [29,30]. L'absence fréquente de connaissance de l'état rénal avant la grossesse complique cette démarche et aboutit au risque fréquent de classer comme « séquelle » rénale de la PE une protéinurie modérée persistante qui était en fait due à une affection préexistant à la grossesse ayant elle-même favorisé la survenue de la PE (PE surajoutée à une néphropathie). La glomérulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA et les lésions de néphroangiosclérose sont les anomalies histologiques les plus fréquemment mises en évidence à la biopsie rénale [31]. Le pronostic à long terme de la PE paraît lié à la sévérité [16], la précocité [12,13] et la récidive [12,13,29,30] de la PE. D'une manière générale, les résultats des travaux publiés doivent être acceptés avec prudence et tenir compte d'un biais de sélection lié à l'origine ethnique (notamment du fait de la présence d'Afro-américaines dans les séries américaines), à la sévérité de la PE, à la présence de signes rénaux de gravité (débit de protéinurie élevé, insuffisance rénale aiguë associée à la PE), ainsi qu'à l'absence d'études histologiques rénales systématiques et d'évaluation à long terme de la fonction rénale.
Le risque d'hypertension chronique reste également difficile à prédire, compte tenu de l'absence fréquente d'information sur ce paramètre avant la grossesse. Les femmes qui n'ont pas développé d'hypertension gravidique semblent avoir une incidence moins élevée d'HTA comparativement à la population générale, la grossesse représentant dans ce groupe une sorte d'*hypertensive stress test* [2,30]. En revanche, à long terme, les femmes ayant eu une HTA gravidique à début précoce sont plus exposées au développement d'une HTA chronique. L'incidence de l'HTA chronique est encore plus élevée en cas de récidive précoce et sévère (55 %) [13]. Cette observation suggère que le diagnostic d'HTA « essentielle » préexistante à la grossesse n'avait pas été porté et que la prédisposition à l'HTA a été démasquée par la grossesse. Enfin, les femmes présentant une récidive de PE ont également un risque accru de présenter à long terme une HTA chronique [12,13].
Au total, la fréquence d'une HTA et/ou d'une néphropathie préexistantes peut être particulièrement élevée lorsqu'elle est recherchée attentivement chez les femmes ayant développé une PE précoce [31].

Risque d'hypertension chronique après une éclampsie

Le devenir tensionnel à long terme des femmes après une crise d'éclampsie rejoint celui des PE sévères et précoces [17]. Les femmes développant une PE au cours de la grossesse faisant suite à une éclampsie lors de la première grossesse semblent également exposées au risque d'hypertension chronique, comparativement à celles restées normotendues au cours des grossesses ultérieures après une éclampsie (25 vs 2 %) [17].

Pronostic vasculaire à long terme des prééclampsies

De même qu'il a été établi chez l'enfant un lien entre une restriction de croissance in utero et l'augmentation d'un risque de maladie vasculaire ultérieure à l'âge adulte, on décrit de plus en plus une relation entre la survenue d'une PE et la santé ultérieure de la mère. La fréquence des accidents vasculaires est augmentée après une PE [32–37], avec un RR de mort de 1,47 par accident cérébral et de 2,31 par accident coronaire [32]. Cette

majoration du risque de mort n'est pas seulement expliquée par l'HTA chronique [37]. Des études prospectives sont nécessaires pour évaluer précisément ce sur-risque de mort cardiovasculaire et découvrir les mécanismes responsables de cette association : un syndrome métabolique a été évoqué [38] et l'accent a été mis sur les perturbations endothéliales qui sont décrites dans la PE [39,40]. On a également décrit chez les femmes ayant des antécédents de PE une microalbuminurie [41] qui pourrait être associée à un risque cardiovasculaire ou de diabète dans des populations à haut risque [42,43]. Récemment, le risque de lésions rénales très à distance de la PE a été bien documenté [44]. Ainsi, dans une série norvégienne issue d'un registre de données obstétricales de 756 420 femmes, dont 588 avaient eu une PBR 16 ans en moyenne après une pathologie vasculaire placentaire, les femmes qui avaient eu une PE et dont le bébé pesait plus de 2,5 kg à la naissance avaient un RR de 2,5 d'avoir besoin ultérieurement d'une PBR, tandis que le RR était de 4,5 si l'enfant pesait entre 1,5 et 2,5 kg et de 17 si l'enfant pesait moins de 1,5 kg [44].

Conclusion

Toute PE sévère nécessite une analyse rigoureuse dans le post-partum afin de rechercher une affection sous-jacente rénale, vasculaire, thrombophilique ou auto-immune ayant pu favoriser son apparition. Le risque de récidive doit être particulièrement évalué en fonction de la précocité d'apparition de la pathologie gravidique. Enfin, la survenue d'une PE sévère représente un événement vasculaire qu'un nombre de plus en plus élevé d'études relie à des complications rénales et vasculaires à long terme. La consultation médicale approfondie après une PE représente ainsi une illustration évidente de la place essentielle qui revient à la médecine obstétricale en complément de la prise en charge obstétricale [45].

Références

Bases de données : Scopus, PubMed
Période d'interrogation : 1997–2007

1. Dekker GA, De Vries, JIP, Doelitzsch PM, Huijgens PM, Von Blomberg BME, Jackobs C. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 173 : 1042–8. NA
2. Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy : Clinical-pathological correlations and late prognosis. Medicine (Baltimore) 1981 ; 60 : 267–76. NA
3. Pourrat O, Audebert M, Soubeyran C, Pierre F, Magnin G. Résultats du bilan pratiqué en consultation de Médecine Interne après une prééclampsie (103 cas). Rev Med Interne 2006 ; 27 : S356–7 (abstract). NA
4. Ganzevoort W, Rep A, De Vries JI, Bonsel GJ, Wolf H. Relationship between thrombophilic disorders and type of severe early-onset hypertensive disorder of pregnancy. Hypertens Pregnancy 2007 ; 26 : 433–45.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : NA	Ni : 0	Tot : 1

5. Dreyfus M, Hedelin G, Kutnahorsky R, Lehman M, Viville B, Langer B, et al. Antiphospholipid antibodies and preeclampsia : a case-control study. Obstet Gynecol 2001 ; 97 : 29–34.
6. Royal College Gynecol Obstet. Pre-eclampsia-study group statement. Septembre 2003. Disponible en ligne sur www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=312. NA
7. Kupferminc MJ. Thrombophilia and pregnancy. Reprod Biol Endocrin 2003 ; 1 : 111. NA
8. De Groot CJ, Bloemenkamp KW, Duvetot EJ, Helmerhorst FM, Bertina RM, Van de Meer F, et al. Preeclampsia and genetic risk factors for thrombosis : a case-control study. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 975–80.
9. Verspyck E, Marpeau L. Thrombophilies et pathologies vasculaires placentaires. Revue de la littérature. Rev Med Interne 2005 ; 26 : 103–8. NA
10. Erkan D, Merrill JT, Yazici Y, Buyon JP, Lockshin MD. High thrombosis rate after fetal loss in antiphospholipid syndrome : effective prophylaxis with aspirin. Arthritis Rheum 2001 ; 44 : 1466–7. NA
11. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum 2007 ; 56 : 2382–91. NA

12. Sibai BM, El-Nazer A, Gonzalez-Ruiz A. Severe preeclampsia-eclampsia in young primigravid women : Subsequent pregnancy outcome and remote prognosis. Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 1011–6. NA
13. Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C. Severe preeclampsia in the second trimester : Recurrence risk and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1991 ; 165 : 1408–12.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 3

14. Dukler D, Porath A, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Remote prognosis of primiparous women with preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol 2001 ; 96 ; 69–74.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

15. Mostello D, Catlin TK, Roman L, Holcomb WL, Leet T. Preeclampsia in the parous woman : Who is at risk ? Am J Obstet Gynecol 2002 ; 187 : 425–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 6

16. Van Rijn BB, Hoeks LB, Bots ML, Franx A, Bruinse H. Outcomes of subsequent pregnancy after first pregnancy with early-onset preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2006 ; 195 : 723–8.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

17. Sibai BM, Sarinoglu C, Mercer BM. Eclampsia. VII. Pregnancy outcome after eclampsia and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1992 ; 166 : 1757–63.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 1

18. Sullivan CA, Magann EF, Perry KG Jr, Roberts WE, Blake PG, Martin JN Jr. The recurrence risk of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP) in subsequent gestations. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 940–3.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 3

19. Sibai BM, Ramadan MK, Chari RS, Friedman SA. Pregnancies complicated by HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) : subsequent pregnancy outcome and long-term prognosis. Am J Obstet Gynecol 1995 ; 172 : 125–9.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 4

20. Chames MC, Haddad B, Barton JR, Livingston JC, Sibai BM. Subsequent pregnancy outcome in women with a history of HELLP syndrome at < or = 28 weeks of gestation. Am J Obstet Gynecol 2003 ; 188 : 1504–7.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

21. Tjoa ml, Levine RJ, Karumanchi SA. Angiogenic factors and preeclampsia. Front Biosci 2007 ; 12 : 2395–402. NA
22. Askie LM, Duley L, Henderson-Smart DJ, Stewart LA ; PARIS Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of preeclampsia : a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2007 ; 369 : 1791–8.
23. Riyazi N, Leeda M, De Vries JL, Huijgens PC, Van Geijn HP, Dekker GA. Low -molecular-weight heparin combined with aspirin in pregnant women with thrombophilia and a history of preeclampsia or fetal growth restriction : a preliminary study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998 ; 80 : 49–54.
24. Paidas M, Ku D-H, Triche E, Lockwood C, Arkel Y. Does heparin therapy improve pregnancy outcome in patients with thrombophilias ? J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1194–5.
25. Grandone E, Margaglione M. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1187–8.
26. Conard J. Antithrombotic prophylaxis in women with thrombophilia and pregnancy complications. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1190–2.
27. Brenner B. Antithrombotic prophylaxis for women with thrombophilia and pregnancy complications. J Thromb Haemost 2004 ; 2 : 1183–4.
28. Sergio F, Maria Clara D, Gabriella F, Giorgia S, De Carolis S, Giancarlo P, et al. Prophylaxis of recurrent preeclampsia : low-molecular-weight heparin plus low-dose aspirin versus low-dose aspirin alone. Hypertens Pregnancy 2006 ; 25 : 115–27.
29. Chesley LC. Hypertension in pregnancy : Definitions, familial factor, and remote prognosis. Kidney Int 1980 ; 18 : 234–40. NA
30. Beaufils M, Larget D, Chrétien J, Salat-Baroux J, Richet G. Hypertensions artérielles gravidiques et médecine préventive. Etude des facteurs étiologiques et du pronostic à moyen terme dans 442 cas. Bull Acad Nat Méd 1983 ; 167 : 413–9. NA
31. Ihle BU, Long P, Oats J. Early onset pre-eclampsia : recognition of underlying renal disease. BMJ 1987 ; 294 : 79–81. NA
32. Hart CL, Hole DJ, Smith GD. Risk factors and 20-year stroke mortality in men and women in the Renfrew/Paisley study in Scotland. Stroke 1999 ; 30 : 1999–2007.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

33. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia : Population based cohort study. BMJ 2001 ; 323 : 1213–7.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 7

34. Jónsdóttir LS, Arngrímsson R, Geirsson RT, Sigvaldason H, Sigfússon N. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1995 ; 74 : 772–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

35. Kestenbaum B, Seliger SL, Easterling TR. Cardiovascular and thromboembolic events following hypertensive pregnancy. Am J Kidney Dis 2003 ; 42 : 982–9.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

36. Smith GC, Pell JP, Walsh D. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease : A retrospective cohort study of 129 290 births. Lancet 2001 ; 357 : 2002–6.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

37. Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life : Results from cohort study. BMJ 2003 ; 326 : 845.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 5

38. Laivuori H, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Hyperinsulinaemia 17 years after pre-eclamptic first pregnancy. J ClinEndocrinol Metab 1996 ; 81 : 2908–11.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 1	Tot : 1

39. He S, Silveira A, Hamsten A, Blomback M, Bremme K. Haemostatic, endothelial and lipoprotein parameters and blood pressure levels in women with a history of pre-eclampsia. Thromb Haemost 1999 ; 81 : 538–42.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 1

40. Chambers JC, Fusi L, Malik IS, Haskard DO, De Swiet M, Kooner JS. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia. JAMA 2001 ; 285 : 1607–12.

Cr : 1	Di : 0	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 1

41. Nisell H, Lintu H, Lunell NO, Möllerström G, Pettersson E. Blood pressure and renal function seven years after pregnancy complicated by hypertension. Br J Obstet Gynaecol 1995 ; 102 : 876–81.

Cr : 2	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 4

42. North RA, Simmons D, Barnfather D, Upjohn M. What happens to women with preeclampsia ? Microalbuminuria and hypertension following preeclampsia. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1996 ; 36 : 233–8.
43. Bar J, Kaplan B, Wittenberg C, Erman A, Boner G, Ben-Raphael Z, et al. Microalbuminuria after pregnancy complicated by pre-eclampsia. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 1129–32.

Cr : 1	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 0	Tot : 3

44. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse perinatal outcome and later kidney biopsy in the mother. J Am Soc Nephrol 2006 ; 17 : 837–45.

Cr : 3	Di : 2	BB/R : 0	Ni : 2	Tot : 7

45. Walters BNJ. Obstetric medicine, its premise and promise. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2004 ; 44 : 295–7. NA

Chapitre 22

Aspects médicolégaux de la prise en charge de la prééclampsie

F. Pierre

Service de gynécologie-obstétrique et médecine de la reproduction, CHU et université de Poitiers, 2, rue de la Milétrie, BP 577, 86021 Poitiers,France

Mots-clés : Information ; Déontologie ; Éthique médicale ; Réseau de soins

Keywords: Ethics; Perinatal network; Mother's information

Résumé

Les diverses recommandations des sociétés savantes et l'analyse de la jurisprudence amènent à proposer les principes suivants pour la communication lors de la prise en charge des patientes en prééclampsie (PE). Ces principes concernent les professionnels et les femmes enceintes.

Pour les premiers, dans le cadre d'un fonctionnement en réseau, il convient :

– de sensibiliser les professionnels de proximité aux signes devant faire évoquer une PE ;

– de favoriser le repérage des situations à haut risque de PE (antécédents de PE, néphropathie ou hypertension chronique) et l'élaboration d'une prise en charge concertée ;

– de sensibiliser les équipes au contrôle de l'hypertension, en particulier systolique, à l'utilisation adéquate du sulfate de magnésium, à l'organisation rapide de la naissance devant l'aggravation rapide d'une PE ou à l'issue d'une éclampsie ;

– d'effectuer un examen autopsique en cas de décès maternel et/ou fœtal dans le cadre de complication de la PE ainsi qu'un examen du placenta.

Pour les secondes, il faut insister sur :

– l'incitation à consulter sans délai devant des signes évocateurs de PE, même en l'absence d'antécédents ou de facteurs de risque particuliers ;

– la diffusion précoce de l'information sur l'organisation des soins périnatals en réseau, et les possibilités de transfert in utero (entretien précoce, documents d'information des réseaux) ;

– l'organisation d'une information idéalement conjointe obstétricale et pédiatrique lors des transferts in utero.

Abstract

Recommendations for medical management of women with preeclampsia

When analyzing various recommendations formulated by the colleges of specialty, as well as precedents, the following guidelines can be formulated with respect to communication as part to the management of PE.

These guidelines affect the professionals & the pregnant women within a healthcare network.
Recommendations destined to the former include :
– Sensitizing the community healthcare workers to the clinical signs suggestive of PE.
– Help identify the patients at high risk of developing PE (i.e. History of PE, renal disease, chronic hypertension) and to set up a multidisciplinary management strategy.
– Educate the healthcare providers with respect to blood pressure control, especially systolic, and the proper use of magnesium sulfate, as well as the organizing of an emergent delivery in case of a quickly deteriorating clinical picture or of eclampsia.
– Perform a pathology examination of the placenta specimen as well as a maternal and/or fetal autopsy, following a maternal and/or fetal death as a result of PE.
Recommendations destined to the latter include :
– Encourage the immediate consultation with a healthcare provider whenever symptoms suggestive of PE appear, even in the absence of any predisposing risk factors or previous history of PE.
– Informing the patients on the necessity to seek immediate medical attention at the first tell tale signs of PE, even in the absence of any particular risk factors or previous history of PE.
– Informing the women about available antenatal facilities (verbally and in written) as well as about the possibility of an in-utero transfer between the facilities.
– Joint information provided by the OG and pediatrician to the patient prior to an in-utero transfer, with regards to its maternal and fetal implications.

Introduction

Si les dossiers concernant la prééclampsie (PE) et ses complications ne sont pas au premier rang des implications en responsabilité médicale en obstétrique, c'est en raison de leur faible prévalence et du caractère souvent imprévisible des complications sévères (comme par exemple l'hématome rétroplacentaire [HRP]).
Il n'en reste pas moins que la PE est une cause majeure de mauvais pronostic en cours de grossesse. C'est la deuxième cause de mortalité maternelle de cause directe et elle figure parmi les trois principales causes de morbidité maternelle sévère. Elle est fortement liée au retard de croissance intra-utérin, à l'hypotrophie, à l'accouchement prématuré, au syndrome de détresse respiratoire et à l'admission des nouveau-nés en unité de soins intensifs. Enfin, l'hypertension et/ou la protéinurie sont les principaux facteurs de risque associés à la mort fœtale in utero (environ 1/5 des cas).
L'analyse des dossiers réalisée au sein des commissions d'étude des mortalités maternelle et fœtale montre que, dans près de la moitié des cas, une prise en charge différente aurait pu permettre une évolution moins péjorative et qu'il y avait des difficultés à repérer des signes précoces, identifiables avant 22 semaines d'aménorrhée, ou à agir sur des facteurs de risque connus dès l'ouverture du dossier de grossesse [1].
L'analyse des décisions judiciaires prises dans les dossiers concernant la PE devrait permettre un éclairage didactique, et prophylactique sur les situations les plus à risque d'incidence délétère, donc potentiellement exposées à une incidence médicolégale.

Complications de l'hypertension gravidique et de la prééclampsie et leur place dans les relevés de morbi-mortalité

Dans les récentes recommandations professionnelles, les différents risques liés à la grossesse ou à l'accouchement pour la mère et l'enfant sont rappelés, de même que la place des événements en rapport avec la PE [2]. En s'appuyant sur l'étude épidémiologique des risques fœtomaternels, ces recommandations précisent les modalités de la surveillance de la grossesse qui vise, tout au long de son déroulement, à évaluer le risque maternel et fœtal afin de prévenir, dépister, diagnostiquer et prendre en charge au mieux les situations pathologiques. Le contenu de la surveillance doit donc, à chaque étape, s'adapter au niveau de risque de la grossesse. Cette démarche permet une prise en compte avisée du projet de naissance, et si nécessaire, de le faire évoluer et de l'adapter.

Mortalité maternelle

Le décès maternel est défini par sa survenue « au cours de la grossesse ou dans un délai de 42 j après l'accouchement, quelle qu'en soit la durée ou la localisation, pour une cause quelconque déterminée ou aggravée par la grossesse ou les soins qu'elle a motivés, mais ni accidentelle, ni fortuite » (OMS, révision de la CIM, 1975).
Le taux de mortalité maternelle était de $7{,}5 \cdot 10^{-5}$ en France en 2000–2002 (InVS 2006). Parmi les causes obstétricales directes (65–80 %) [3–5], l'hypertension artérielle (HTA), l'éclampsie et la PE sont à l'origine d'environ 10–15 % des cas.
Parmi les causes de décès maternels, on distingue :

- **les décès pour cause obstétricale directe**, qui résultent de complications obstétricales (grossesse, travail et suites de couches), d'interventions, d'omissions, d'un traitement incorrect ou d'un enchaînement d'événements secondaire à un quelconque des facteurs ci-dessus, parmi lesquels se trouvent les décès survenant lors de la plupart des PE ;
- **les décès par cause obstétricale indirecte**, qui résultent d'une maladie préexistante ou d'une affection apparue au cours de la grossesse sans qu'elle soit due à des causes obstétricales directes, mais qui a été aggravée par les effets physiologiques de la grossesse, parmi lesquels se trouvent les décès survenant lors des PE surajoutées (sur antécédents d'hypertension chronique et/ou de néphropathies, entre autres).

En France, les décès maternels sont expertisés par le Comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM). Dans le rapport concernant les années 1999–2001, sur 324 dossiers de décès maternels, 141 ont fait l'objet d'une expertise complète [4]. Les causes de décès étaient obstétricales directes dans 65,2 % (n = 92) des cas ; 51,8 % de ces décès ont été considérés comme évitables. Sur les 16 décès liés à une HTA, 8 sont survenus dans le cadre d'une éclampsie, 6 dans le cadre d'une PE, 1 dans le cadre d'un HELLP syndrome et le dernier dans un contexte d'HTA préexistante.
Le dernier rapport du CNEMM concerne les années 2000–2002 : pour un taux de mortalité maternelle globale de $7{,}5 \cdot 10^{-5}$ naissances vivantes, l'HTA représente la deuxième cause de décès maternel après les hémorragies ; de plus, quelques uns des décès par accident vasculaire cérébral peuvent aussi être secondaires à l'HTA [5]. Dans ce rapport, les experts ont jugé que 48 % des décès par HTA gravidique étaient évitables, en insistant tout particulièrement sur le retard des soins, en particulier pour les hémorragies cérébrales qui représentaient un tiers des décès. Les mêmes experts regrettent l'absence fréquente d'autopsie malgré les recommandations, empêchant non seulement d'affirmer le diagnostic mais aussi de présenter à la famille une explication et une information les plus scientifiques possibles.

Au Royaume-Uni, la PE est aussi la deuxième cause de mortalité maternelle. Dans le dernier rapport sur la mortalité, parmi les patientes décédées, 10 le sont d'hémorragie intracrânienne (cause toujours la plus fréquente de décès au fil des rapports), 2 d'infarctus cérébral (dont 1 avec hémorragie secondaire), 2 de défaillance multiviscérale (dont le syndrome de détresse respiratoire aiguë), 1 d'infarctus hépatique massif, et 3 de causes diverses. Les principaux défauts de prise en charge portaient sur l'absence de traitement adéquat de l'HTA sévère (en particulier systolique), et l'absence de recherche de protéinurie au cours de la surveillance prénatale [1].
En Hollande, l'enquête confidentielle sur la mortalité maternelle pour la période 2000–2004 a permis de colliger 27 cas de décès dans un contexte d'HTA. Les experts ont considéré que 26 des 27 cas n'avaient pas bénéficié de soins optimaux, dont 17 cas (63 %) avec des insuffisances de prise en charge portant sur au moins cinq points. Dans 41 % des cas, l'absence de recherche de protéinurie lors de la surveillance en réseau périnatal de proximité a été soulignée. Pour les soins en maternité, les experts ont principalement souligné la prise en charge thérapeutique insuffisante (contrôle insuffisant de l'hypertension, en particulier systolique ; utilisation nulle ou inadéquate du sulfate de magnésium ; déclenchement trop tardif ou mauvais suivi d'un travail induit pour PE sévère ; retard de réactivité après une éclampsie) [6].

Relevés de morbidité maternelle sévère

En France, l'étude multicentrique de 1996 réalisée dans trois régions montre que le taux d'hospitalisation en unité de soins intensifs (USI) ou en réanimation des femmes enceintes et en post-partum (jusqu'à 42 j après l'accouchement) était estimé à 310 ± $36 \cdot 10^{-5}$ naissances vivantes. L'hypertension et les hémorragies étaient les deux causes les plus fréquentes d'hospitalisation en USI ou en réanimation (respectivement 26 et 20 %), suivies des causes indirectes (pathologies aggravées par la grossesse : 17 %) [7].
Dans l'enquête nationale périnatale de 2003 portant sur 15 108 femmes, le taux d'hospitalisations en unité de réanimation ou en USI pendant plus de 24 h était de 0,4 %, mais sans qu'il soit possible d'identifier la part de celles en lien avec la PE ou ses complications [8].
Enfin, des études ou recueils de morbidité maternelle sévère se sont mis en place dans différentes régions françaises, avec pour objectifs le repérage et l'analyse détaillée des cas de morbidité maternelle sévère. Ainsi en Poitou-Charentes, un relevé exhaustif portant en une année sur 15 281 naissances dans 14 maternités a permis de mettre en évidence que la PE était la première cause de morbidité maternelle sévère : 22 versus 21 cas pour l'hémorragie post-partum ; avec 9 HELLP syndromes, 7 HRP d'origine vasculaire placentaire, 4 éclampsies, et 2 PE sévères ; la plupart des cas avaient des troubles sévères de la coagulation [9].

Relevés de mortalité périnatale [10,11]

En France, le taux de mortalité périnatale en 2003 était de $11{,}1 \cdot 10^{-3}$ naissances vivantes ou sans vie (au-delà de 180 j de gestation) [12].
Les causes de mortalité périnatale sont difficilement comparables d'une étude ou d'un pays à l'autre, du fait des grandes différences de classification et de définition, mais les principales causes de décès restent cependant identifiables.
Parmi les causes maternelles et obstétricales de mortalité périnatale, on estime que 3–8 % reviennent à l'HTA, la PE et l'éclampsie, auxquelles il faut ajouter certaines des causes placentaires que sont les HRP, ainsi que certaines des anoxies pendant le travail en rapport avec la PE.

Une étude australienne récente a relevé les décès périnatals (mort fœtale à partir de 22 SA ou de poids ≥ 400 g, ou décès périnatal dans les 28 j de vie) et ses causes [13]. Entre 2000 et 2004, le taux de mortalité périnatale était de $11{,}1 \cdot 10^{-3}$ naissances, le taux de mortalité néonatale de $3{,}4 \cdot 10^{-3}$ naissances vivantes, et le taux de mortinatalité de $9{,}8 \cdot 10^{-3}$ naissances. La part revenant directement aux pathologies hypertensives en cours de grossesse est de 3 %, mais il faut y rajouter quelques dossiers des rubriques suivantes : « hémorragie avant l'accouchement » (6 %), « retard de croissance » (5 %) et « hypoxie périnatale » (3 %).
En France, le certificat de décès néonatal (entre 0 et 27 j de vie) permet depuis 1997 de recueillir les causes de décès [14]. En 1999, 2036 décès néonatals ont été déclarés. Les causes obstétricales ou d'origine maternelle représentaient 12,8 % de ces décès. Parmi les affections maternelles, la principale étiologie était les troubles hypertensifs, comprenant la PE et l'éclampsie. Dans l'étude Epipage portant sur l'ensemble des enfants nés entre 22 et 32 SA dans neuf régions françaises en 1997, 10,8 % des décès périnatals observés étaient en rapport avec l'HTA maternelle [15].

Relevés de morbidité fœtale et infantile

Le taux des handicaps et déficiences sévères liés à la période anténatale ou périnatale relevés à 7–8 ans serait de $8{,}5 \cdot 10^{-3}$ naissances [16].
La prématurité est un facteur essentiel de mortalité et de morbidité périnatale. Dans l'enquête périnatale de 2003, le taux de prématurité était de 7,2 % des naissances (IC 95 % : 6,8–7,6), peu différent de celui de 1999 (6,8 %) [8,17]. Le taux de grande prématurité, définie par une naissance avant 32 SA, était de 1,7 % en 2003. La prématurité était médicalement induite dans u tiers des cas.
La fréquence des paralysies cérébrales est très liée à l'importance de la prématurité. De 8,5–9,5 % avant 28 SA, elle passe à 5–6 % entre 28 et 31 SA, à 0,3–0,6 % entre 32 et 36 SA, et à 0,1 % pour les enfants nés à terme [18,19]. Chez les enfants prématurés, la PE semble jouer un rôle protecteur pour la survenue des hémorragies cérébrales et des leucomalacies, comparativement à toutes les autres causes de prématurité.
Enfin, parmi les causes de malformations congénitales, moins de 1 % découlent de l'exposition à des médicaments tératogènes ; les antihypertenseurs sont très peu concernés [20,21].

Recommandations disponibles de bonnes pratiques

Circuit des soins

Il est détaillé au chapitre 8 et ne sera pas repris ici de manière exhaustive.
Il semble cependant important d'insister tout particulièrement sur les récentes recommandations « **Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées** » [2], au sein desquelles sont précisés le type de suivi de la grossesse et la structure recommandés pour l'accouchement en fonction des situations à risque identifiées chronologiquement au cours de la grossesse.

Recommandations professionnelles portant sur l'information apportée à la femme enceinte

L'information, ou plutôt un défaut présumé d'information, est depuis une dizaine d'années un motif fréquent d'implication en responsabilité médicale.
L'apport d'informations sur cette courte période de la vie que représentent la grossesse et l'accouchement reste un point délicat, car il s'agit avant tout d'un événement

« naturel », a priori non pathologique dans 85 % des cas. L'information repose sur une évaluation préalable mais celle-ci comporte des limites : par exemple une PE peut survenir de façon brutale, en l'absence de tout facteur de risque.

Rappel des bases législatives de l'information et du consentement

Si l'information a toujours fait partie intégrante des échanges médecin-patient, son abord se veut indiscutablement différent depuis l'évolution jurisprudentielle scellée en 1997 (arrêt Hédreul, Cour de cassation, 1re Chambre civile, 25 février 1997) qui aboutit au renversement de la charge de la preuve de l'information. La loi du 4 mars 2002 a depuis clairement établi les limites et modalités de l'information du patient. Il faut préciser que cette loi est une exceptionnelle validation législative des recommandations professionnelles éditées par l'Anaes deux ans plus tôt [22].

Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé

Cette loi stipule à l'article L. 1111-2 :

- que : « Toute personne a le droit d'être informée sur son état de santé. Cette information porte sur les différentes investigations, traitements ou actions de prévention qui sont proposés, leur utilité, leur urgence éventuelle, leurs conséquences, les risques fréquents ou graves normalement prévisibles qu'ils comportent ainsi que sur les autres solutions possibles et sur les conséquences prévisibles en cas de refus. Lorsque, postérieurement à l'exécution des investigations, traitements ou actions de prévention, des risques nouveaux sont identifiés, la personne concernée doit en être informée, sauf en cas d'impossibilité de la retrouver. Cette information incombe à tout professionnel de santé dans le cadre de ses compétences et dans le respect des règles professionnelles qui lui sont applicables. Seules l'urgence ou l'impossibilité d'informer peuvent l'en dispenser (...) » ;
- et que : « Des recommandations de bonnes pratiques sur la délivrance de l'information sont établies par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et homologuées par arrêté du ministre chargé de la Santé. »
- Elle précise à l'article L. 1111-4 :
- que : « Toute personne prend, avec le professionnel de santé et compte tenu des informations et des préconisations qu'il lui fournit, les décisions concernant sa santé. Le médecin doit respecter la volonté de la personne après l'avoir informée des conséquences de ses choix. Si la volonté de la personne de refuser ou d'interrompre un traitement met sa vie en danger, le médecin doit tout mettre en œuvre pour la convaincre d'accepter les soins indispensables. Aucun acte médical ni aucun traitement ne peut être pratiqué sans le consentement libre et éclairé de la personne et ce consentement peut être retiré à tout moment. Lorsque la personne est hors d'état d'exprimer sa volonté, aucune intervention ou investigation ne peut être réalisée, sauf urgence ou impossibilité, sans que la personne de confiance prévue à l'article L. 1111-6, ou la famille, ou à défaut un de ses proches, ait été consultée (...) ».

Recommandations professionnelles

Si l'on extrait de la brochure diffusée par l'Anaes, en 2000, les points qui semblent importants dans le cadre d'une grossesse pathologique, il faut tout particulièrement insister sur les aspects suivants :

- **le contenu et les qualités de l'information** « qui concerne l'état de santé du patient et les soins, qu'il s'agisse d'actes isolés ou s'inscrivant dans la durée. L'information doit être actualisée au fil du temps. L'information, outre bien évidemment les réponses aux questions posées par le patient, doit prendre en compte la situation propre

de chaque personne. L'information porte tant sur des éléments généraux que sur des éléments spécifiques : (1) l'état du patient et son évolution prévisible, ce qui nécessite des explications sur la maladie ou l'état pathologique, et son évolution habituelle avec et sans traitement ; (2) la description et le déroulement des examens, des investigations, des soins, des thérapeutiques, des interventions envisagés et de leurs alternatives ; (3) leur objectif, leur utilité et les bénéfices escomptés ; (4) leurs conséquences et leurs inconvénients ; (5) leurs complications et leurs risques éventuels, y compris exceptionnels ; (6) les précautions générales et particulières recommandées aux patients. Que l'information soit donnée oralement ou avec l'aide d'un document écrit, elle doit répondre aux mêmes critères de qualité : (1) être hiérarchisée et reposer sur des données validées ; (2) présenter les bénéfices attendus des soins envisagés avant leurs inconvénients et risques éventuels, et préciser les risques graves, y compris exceptionnels, c'est-à-dire ceux qui mettent en jeu le pronostic vital ou altèrent une fonction vitale ; (3) être compréhensible. Au cours de cette démarche, le médecin s'assure que le patient a compris l'information qui lui a été donnée. Il indique la solution qu'il envisage en expliquant les raisons de sa proposition » ;

- **les modalités de l'information** « privilégiant l'information orale au sein d'un dialogue adapté au cas de chaque personne. Il est nécessaire d'y consacrer du temps et de la disponibilité et, si nécessaire, de la moduler en fonction de la situation du patient. Elle requiert un environnement adapté. Elle s'inscrit dans un climat relationnel alliant écoute et prise en compte des attentes du patient. Elle peut nécessiter d'être délivrée de manière progressive. Lorsque la personne est étrangère, il est recommandé de recourir si besoin à un traducteur. L'information écrite est un complément possible à l'information orale, et lorsque des documents écrits existent, il est souhaitable qu'ils soient remis au patient pour lui permettre de s'y reporter et/ou d'en discuter avec toute personne de son choix, notamment avec les médecins qui lui dispensent des soins. La fonction du document d'information est exclusivement de donner au patient des renseignements par écrit et ce document n'a pas vocation à recevoir la signature du patient. De ce fait, il ne doit être assorti d'aucune formule obligeant le patient à y apposer sa signature » ;
- **l'importance d'une mise en cohérence des informations** « afin que chaque médecin informe le patient de l'ensemble des éléments relevant de sa discipline, en situant ces derniers dans la démarche générale de soins. Il ne doit pas supposer que d'autres que lui ont déjà donné cette information. Il est recommandé que le patient puisse bénéficier d'une synthèse des données médicales le concernant, et cela à plusieurs étapes de sa prise en charge, en particulier sur la conduite diagnostique initiale, puis sur les thérapeutiques possibles et celle qui est envisagée, enfin sur son pronostic à court, moyen et long terme. Il est recommandé que cette synthèse soit effectuée par un médecin unique. Il est recommandé que le dossier médical porte la trace des informations données au patient pour permettre à l'équipe soignante ou à un autre médecin d'en prendre connaissance dans le but de favoriser la continuité des soins » ;
- **les qualités requises des documents écrits, afin d'aboutir à une information** « (1) **hiérarchisée**, reposant sur des données validées, et présentant les bénéfices attendus des soins envisagés avant l'énoncé des inconvénients et des risques éventuels, en précisant les risques graves, y compris exceptionnels, et en indiquant les moyens qui seront mis en œuvre pour faire face aux complications éventuelles, ainsi que les signes d'alerte détectables par le patient ; (2) **synthétique et claire**, sachant que le document remis au patient ne devrait généralement pas excéder 4 pages ; (3) **compréhensible pour le plus grand nombre de patients**, ce qui implique de soumettre pour avis les projets de document à des patients, notamment par l'intermédiaire de leurs associations, voire

même de les faire participer à leur élaboration, en s'assurant que les informations sont comprises ; (4) **validée**, par exemple par les sociétés savantes, selon des critères de qualité reconnus. Les documents écrits doivent porter l'indication que le patient est invité à formuler toute question qu'il souhaite poser. Il est souhaitable dans une étape ultérieure de rédiger des fiches d'information dans les principales langues étrangères parlées en France. L'utilisation de supports par vidéo ou multimédia peut compléter utilement l'information orale et écrite. L'élaboration de ces supports doit répondre aux mêmes exigences de qualité que celle des documents écrits. »

Ce dernier point nous semble devoir recevoir un éclairage complémentaire à la lecture des rares données de la littérature disponibles, car les méthodes réellement efficaces sont difficiles à appréhender. Dans l'essai randomisé de O'Cathlain et al., des fiches d'information sur la grossesse et sur l'accouchement n'augmentaient pas le niveau d'information des patientes sur le déroulement du travail [23]. Cette absence d'amélioration du niveau d'information, et donc du consentement éclairé pour la période du travail et de l'accouchement, était relevée aussi bien dans le questionnaire prénatal que dans le questionnaire postnatal. Il n'y avait d'ailleurs aucune différence significative entre les choix effectués par les parturientes du groupe « intervention » (recevant les fiches d'information en complément de l'information classique) et ceux des femmes du groupe témoin. Stapleton et al. ont effectué une étude qualitative sur l'utilisation des fiches d'information au sein des mêmes établissements que ceux qui ont participé à l'étude de O'Cathlain [24]. Ils ont constaté que les professionnels étaient assez favorables à l'utilisation de ces fiches, mais que leur contenu était bien souvent normatif, parfois en décalage avec les pratiques et possibilités locales, et qu'elles ne proposaient pas toujours les alternatives. Les patientes ne profitaient qu'exceptionnellement de l'entretien pour poser des questions ou s'enquérir d'alternatives, elles étaient très compliantes aux propositions faites par les professionnels. En bref, l'apport des fiches d'information semble très restreint et le dernier auteur pense que ce sont leurs modalités d'introduction et leurs modes d'utilisation qui doivent être réfléchis au sein de chaque établissement. La conclusion de ces études pourrait être que les documents écrits d'information n'ont une réelle efficacité que s'ils sont remis en appui d'échanges oraux avec des professionnels ayant déjà une « culture » de l'information orale.

Quelques recommandations professionnelles plus spécifiques à la grossesse abordant entres autres l'information

Recommandations sur « Préparation à la naissance et à la parentalité (PNP) »

Parmi les buts recherchés par cet entretien du 1er trimestre, qui devrait concerner le plus grand nombre de femmes enceintes, sont cités, entre autres [25] :

- la présentation du dispositif de suivi de la grossesse et l'offre de soins, afin de délivrer à la femme enceinte « une information sur les ressources de proximité et le rôle des professionnels autour de la femme enceinte », qui lui permette de situer dans ce dispositif l'intervention de chaque professionnel en précisant sa manière de travailler avec les autres professionnels ;
- la présentation des missions et fonctionnement du réseau de santé quand il existe, les ressources matérielles, les services ;
- la présentation des sources d'information fiables, avec mise en garde à l'égard des sources qui délivrent une information non vérifiée ;
- le point sur le suivi médical sans aborder systématiquement les informations spécifiques au contenu et aux conditions de déroulement des consultations de suivi médical de la grossesse, sauf en cas d'absence de suivi ou de questions posées par la femme ou le couple.

Certaines spécificités dues au fonctionnement en réseau périnatal régional

La délivrance des informations doit être adaptée au réseau périnatal au sein duquel la patiente va être suivie pendant sa grossesse.

La mise en place des réseaux périnatals a fait évoluer le travail des obstétriciens, des sages-femmes (et des pédiatres néonatologues) vers un cadre plus strict incluant un agrément et une définition du rôle respectif des partenaires, mais laissant encore une certaine liberté d'organisation, adaptée, si possible, aux particularités de chaque « bassin de population » et aux spécificités de leur équipement. Cette organisation en réseau a pour principal objectif d'améliorer la qualité des soins pour l'ensemble des patientes d'une région, en privilégiant la continuité et la cohérence de la prise en charge. Le schéma régional d'organisation sanitaire (SROS) fixe les objectifs de coopération entre les établissements de santé autorisés à pratiquer l'obstétrique, la réanimation néonatale et la néonatologie au sein d'un bassin de population. Des conventions sont établies entre différents établissements afin de permettre aux établissements ne disposant pas de certaines structures d'assurer l'orientation et l'organisation des transferts, éventuellement en urgence, des mères et/ou des nouveau-nés entre les différents établissements d'une même région (proximité). Ce passage vers une prise en charge multidisciplinaire « protocolée » impose une obligation d'information renforcée. Dès le début de la grossesse, cette information doit comprendre des précisions complètes et adaptées au type de structure où le suivi est entrepris : nécessité d'ouverture précoce du dossier dans une maternité ; possibilités et limites de prise en charge dans l'établissement choisi pour accoucher ; modalités de transfert en cas de pathologie (impératifs, sites référents), hypothèse qui va concerner de 5 à 10 % des patientes d'une maternité de niveau 1, dont par exemple les patientes prééclamptiques. L'information devra être poursuivie au fil de la surveillance pour chaque grossesse, et adaptée au mode d'évolution de celle-ci et aux capacités réelles de l'établissement.

Il est important de rappeler que cette organisation ne supprime pas le respect du libre choix du patient, régi par l'article 6 du code de Déontologie médicale qui stipule qu'il convient de faciliter le droit du libre choix du médecin par le malade. De plus, une prise de position du Conseil d'État, en date du 27 avril 1998, confirme que le patient peut théoriquement quitter le réseau, en spécifiant que le recours à ce type d'organisation ne s'applique que « pour les assurés sociaux ayant donné leur accord », celui-ci n'étant « (...) pas irrévocable ». Il en découle la nécessité de véritables échanges d'information afin de bien appréhender (avant toute gestion en urgence par une équipe de garde) les oppositions ou préférences qui seraient exprimées sur des éléments objectifs recevables (difficultés antérieures au cours de soins par l'équipe ou au sein de l'établissement, préférence selon proximité familiale, etc.), des peurs ou appréhensions subjectives qui sont le plus souvent levées par l'apport d'informations objectives rassurantes.

Enfin, plus récemment, la circulaire DHOS-O1-O3/CNAMTS n° 2006-151 du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité contient un paragraphe sur l'information des femmes enceintes et des futurs parents :

- « Les informations générales d'éducation à la santé sont précisées dans un document établi par la Haute autorité de santé à l'usage des professionnels. Ces informations seront retranscrites de façon adaptée dans le carnet de maternité actuellement en refonte.
- Le document d'information du réseau reprendra ces informations en partie ou en totalité.
- Le réseau s'assurera de la bonne diffusion des carnets de maternité pour toute patiente prise en charge.
- Une information précise et optimale sur les modalités de prise en charge offertes au sein du réseau est proposée aux patientes par le biais d'un document qui est élaboré par chaque réseau de santé.

- Il ne paraît pas indispensable d'inclure dans ce document des informations de type données épidémiologiques générales ou régionales, et plus encore des données ciblées sur chaque maternité du réseau comme par exemple taux de césariennes, durée moyenne de séjour, etc.
- Il semble préférable que ces informations soient données à la demande du patient, dans le cadre d'un colloque singulier mais dans tous les cas les sources d'information possibles seront clairement explicitées.
- L'information éclairée de la femme enceinte relative à l'offre de soins offerte par le réseau et l'engagement éthique du réseau proposé lui sont clairement donnés préalablement à son inclusion dans le réseau. »

Synthèse pratique sur l'information

Il ressort des textes législatifs, et des recommandations qui y sont associées, que dans le contexte pathologique de la PE, l'information « à froid » doit être assurée par les obstétriciens et les pédiatres (néonatologues), idéalement conjointement ; ceci d'autant plus qu'on se situe à un terme prématuré ou très prématuré, voire plus exceptionnellement avant la viabilité fœtale. Nous proposons un modèle de trame d'échanges laissant une grande place aux questions de la patiente ou du couple (annexe 1).
En cas d'urgence, cette information ne pourra souvent pas être aussi complète ; elle sera même parfois quasi inexistante, ou brève auprès d'une éventuelle « personne de confiance » nommée par la patiente. C'est alors qu'il convient de privilégier l'information « post-événement ». Cette pratique est formalisée dans l'article L. 1142-4 du code de la Santé publique. Cette phase d'information est d'autant plus importante que nombre d'événements, imprévisibles et pris en charge dans l'extrême urgence, peuvent avoir fait l'objet d'informations laconiques, délivrées rapidement, et parfois non comprises.
En résumé, l'information peut donc être échangée à différents stades de la grossesse ou de l'accouchement :

- une information très précoce de toute femme enceinte sur les modalités de prise en charge qui facilite les rapports ultérieurs avec la patiente et sa famille (l'existence d'un réseau périnatalité et ses principes de fonctionnement), idéalement étayée par un fascicule adapté aux possibilités des différents établissements du bassin de population. Cette phase d'échanges doit être interactive, afin d'adapter l'information aux préoccupations personnelles de chaque parturiente, à leurs éventuels facteurs de risque de PE ou pathologie vasculorénale ;
- une information en cas d'urgence vitale, généralement possible chez une patiente prééclamptique, mais souvent laconique ; la volonté de qualité d'information et d'obtention d'un consentement ne doit pas retarder la prise de décision rapide ;
- une information postnatale (ou post-événement) homogène pour une meilleure compréhension des soins et de l'évolution, qui respecte une simple volonté de la patiente (et son entourage), et répond de plus aux nouvelles exigences d'information apportées par la loi du 4 mars 2002.

Recommandations concernant les réseaux périnatals

La circulaire DHOS-O1-O3/CNAMTS n° 2006-151 du 30 mars 2006 relative au cahier des charges national des réseaux de santé en périnatalité apporte des réflexions générales qui doivent se décliner selon l'organisation de chaque réseau en fonction de la pathologie concernée, avec quelques objectifs à atteindre, dont :

- « La loi relative à la politique de Santé publique fixe pour 2008 l'objectif suivant : réduire la mortalité périnatale à un taux de 5,5 pour 1000 et la mortalité maternelle à un taux de 5 pour 100 000 (favoriser la diminution de la mortalité et morbidité maternelle et infantile).

Le plan périnatalité prévoit quant à lui la couverture de l'ensemble du territoire par des réseaux de périnatalité. Ceci implique que chaque maternité devra appartenir à terme à un réseau de santé en périnatalité.

Au travers du développement des réseaux de santé en périnatalité, l'objectif est d'améliorer la sécurité et la qualité de la prise en charge des femmes enceintes et des nouveau-nés et d'assurer une égale accessibilité à une offre de soins en périnatalité mieux connue et décloisonnée. Le réseau, en organisant la coordination et les relais nécessaires entre tous les acteurs à tous les stades de suivi et de prise en charge, assure la continuité et la traçabilité de la trajectoire de la mère et de l'enfant.

Il permet en outre d'optimiser les prises en charge, notamment en permettant d'en raccourcir les délais (...) »

Cet aspect, dont l'organisation incombe très clairement aux réseaux périnatals, touche à l'amélioration de la sécurité et de la qualité de la prise en charge par l'optimisation des délais de transferts in utero, adaptés à la situation, dont l'évaluation est très dépendante de la qualité, et l'exhaustivité des échanges tripartite d'information médicale sur le dossier (les deux équipes obstétricales et le transporteur ; voir chapitre 10).

Éclairage de la jurisprudence sur les possibles implications en responsabilité médicale dans le cadre des prééclampsies

Retard au diagnostic par absence de suivi prénatal adapté

Sous-estimation d'un tableau atypique

Au cours du 3e trimestre, une patiente consulte en urgence avec des douleurs abdominales. Lors de la consultation, il est constaté une prise de poids importante avec des œdèmes et une albuminurie significative. N'ayant pas des chiffres tensionnels estimés comme pathologiques (130/85), elle reçoit finalement un traitement symptomatique pour des épigastralgies et retourne à domicile où elle fait une éclampsie. Transportée par le Samu, une césarienne est pratiquée en urgence, et le nouveau-né aura des séquelles d'hypoxie fœtale.

Ce dossier, jugé fautif en cour d'appel, souligne l'attention toute particulière qu'il faut apporter aux tableaux dissociés.

Non-transmission de résultats

On retrouve plusieurs dossiers de patientes développant au dernier trimestre de grossesse une HTA avérée, pour laquelle des contrôles de protéinurie sont effectués soit à titre systématique, soit surtout lors de l'apparition d'une symptomatologie fonctionnelle d'alerte. Dans ce contexte, le retard à la récupération d'un résultat pathologique et à la convocation immédiate de la patiente aboutit à un retard diagnostique de la PE et à un retard de prise en charge lorsque survient une complication grave (dans un dossier, décès maternel et fœtal à l'issue d'une crise d'éclampsie à 32 SA).

Prises en charge préhospitalière et hospitalière jugées inadéquates

Au cours du 7e mois de grossesse, une patiente a une HTA, une prise de poids pathologique, et sa dernière protéinurie est significative. Bien que le diagnostic de PE puisse être posé, il est demandé à la patiente de revenir une semaine plus tard pour contrôle. Elle revient en

urgence quelques jours plus tard avec une PE sévère et un HELLP syndrome. Elle se plaint de céphalées depuis 3 j. Elle est hospitalisée avec un score de Bishop à 2 et une maturation-déclenchement est instaurée. Devant un échec de déclenchement, une césarienne est réalisée 24 h plus tard dans un contexte de HELLP syndrome avec thrombopénie sévère et CIVD, conduisant finalement au décès maternel. Dans ce dossier, plusieurs points sont remis en question par les plaignants : le défaut d'information sur la symptomatologie qui aurait dû amener la patiente à revenir (céphalées depuis 3 j) et le retard de prise en charge hospitalière du HELLP syndrome sévère, aboutissant à un tableau dépassé.

Prises en charge inadaptées de patientes hospitalisées

Dans le dossier précédent, un des motifs de plainte concernait aussi cette partie.

Plaintes pour HRP massif et décès fœtal en cours de travail chez deux patientes ayant une PE tardive et modérée

Dans le premier dossier, il s'agit d'une patiente à terme sans aucun antécédent d'hypertension ou de PE, dont le déroulement de la grossesse avait été strictement normal. Une HTA est constatée en phase latente du travail, et le travail est dirigé alors qu'une évaluation de la protéinurie quantitative est en cours. Il n'y avait pas de signe de gravité à l'interrogatoire. En début de travail, surviennent brutalement des saignements sans anomalie du rythme cardiaque fœtal. Le travail est dirigé avec une rupture artificielle des membranes, sans saignement abondant. Plus tard, au cours du travail, survient un HRP massif, faisant réaliser une césarienne d'urgence mais avec échec de sauvetage fœtal.
C'est le défaut de césarienne d'emblée qui a été reproché par la patiente au cours d'une plainte au pénal, mais il a été estimé qu'il n'y avait pas de signe prémonitoire, que la survenue de l'HRP avait été brutale et que le saignement en lui-même en début de travail n'était pas suffisant pour imposer une césarienne en urgence.
Dans le second dossier, la patiente consulte pour contractions utérines à terme. Elle n'est pas en travail mais, à l'examen d'entrée, une HTA nécessitant un traitement ainsi qu'une protéinurie sont constatées. Elle sera finalement déclenchée, et un HRP massif et brutal survient en fin de travail.
Les plaignants évoquent le retard au déclenchement, et toute la discussion d'expertise et contre-expertise portera sur les modalités de surveillance et la rapidité de déclenchement d'une PE à terme. La demande des plaignants est rejetée, en appel, du fait du caractère imprévisible d'un tel accident.

Plainte pour retard à la prise en charge

Une jeune primigeste de 24 ans, sans antécédent hypertensif, présente à la fin du 8e mois une HTA associée à une protéinurie significative qui la fait admettre en urgence dans une maternité. À l'entrée, il y a des signes de gravité : céphalées, douleurs de l'hypochondre droit, nausées. Une extraction par césarienne est décidée, mais le temps de sa réalisation (délai de 2 h du fait d'une indisponibilité du bloc opératoire) une éclampsie survient dans le service. À l'issue de celle-ci, il y a des signes de décérébration, et la patiente décèdera en maison de convalescence spécialisée 2 ans après.
Il a été conclu à un retard fautif de la réalisation de la césarienne en urgence.

Enfin, certains dossiers concernent l'évolution post-partum d'une prééclampsie

À l'issue d'une césarienne en urgence à 32 SA pour PE dans une maternité de type 3, sans difficulté pour la mère et le fœtus, la nicardipine est interrompue à j1. À j2 sur-

viennent des céphalées dans un contexte de poussée hypertensive, puis à j4 un accident vasculaire cérébral laissant des séquelles neurologiques.
Sans sélection particulière des dossiers, il se trouve que la répartition des motifs d'implication en responsabilité médicale correspond aux grandes rubriques des constats faits lors de l'analyse des registres de morbidité maternelle sévère. L'éclairage ainsi apporté permet de renforcer ces constats homogènes, et d'en tirer des recommandations.

Références

Bases de données : Medline, Légifrance
Période d'interrogation : sans limites

1. Milne F, Redman C, Walker J, Baker P, Bradley J, Cooper C, et al. The pre-eclampsia community guideline (PRECOG) : how to screen for and detect onset of pre-eclampsia in the community. BMJ 2005 ; 330 : 576–80.
2. HAS. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. Recommandations professionnelles, Paris ; 2007. 147 p.
3. Bouvier-Colle MH, Deneux C, Szego E, Couet C, Michel E, Varnoux N, et al. Estimation de la mortalité maternelle en France une nouvelle méthode. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2004 ; 33 : 421–9.
4. Institut de veille sanitaire, Institut national de la santé et de la recherche médicale. Rapport du comité national d'experts sur la mortalité maternelle (CNEMM). Saint- Maurice, Paris : InVS, Inserm ; 2006.
5. Lévy G, Benbassa A, Bouvier-Colle MH, Bréart G, Fillette D, Jougla E, et al. La mortalité maternelle en France : considérations épidémiologiques et cliniques (1999–2001) et recommandations. BEH 2006 ; 50 : 396–9.
6. Schutte JM, Schuitemaker NW, van Roosmalen J, Steegers EA ; Dutch Maternal Mortality Committee. Substandard care in maternal mortality due to hypertensive disease in pregnancy in the Netherlands. BJOG 2008 ; 115 : 732–6.
7. Bouvier-Colle M, Ancel PY, Varnoux N, Salanave B, Fernandez H, Papiernik E, et al. Soins intensifs des femmes en état gravido-puerpéral. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1997 ; 26 : 47–56.
8. Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, Bréart G. Enquête nationale périnatale 2003. Situation en 2003 et évolution depuis 1998. Paris : ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille ; 2005.
9. Laviso E. Un reflet de la morbidité maternelle sévère au sein du Réseau Périnatal Poitou-Charentes au cours de l'année 2001 : le premier pas vers un recueil prospectif. Thèse de Médecine, université de Poitiers, 28 mai 2003.
10. Bell R, Glinianaia SV, Rankin J, Wright C, Pearce MS, Parker L. Changing patterns of perinatal death, 1982–2000 : a retrospective cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 ; 89 : F531–36.
11. Papiernik E, Bucourt M, Zeitlin J. Audit des pratiques obstétricales : influence sur la mortalité périnatale. Bull Acad Natl Med 2005 ; 189 : 71–84.
12. Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2005. Mortalité. Paris : Insee ; 2006.
13. King JF, Warren RA. The role of reviews of perinatal deaths. Sem Fetal Neonat Med 2006 ; 11 : 79–87.
14. Blondel B, Eb M, Matet N, Bréart G, Jougla E. La mortalité néonatale en France : bilan et apport du certificat de décès néonatal. Arch Pédiatr 2005 ; 12 : 1448–55.
15. Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants : Epipage, a population based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2004 ; 89 : F139–44.
16. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Déficience et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. Expertise collective. Paris : Inserm ; 2004.
17. Blondel B, Norton J, du Mazaubrun C, Breart G. Évolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. Résultats des enquêtes nationales périnatales. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2001 ; 30 : 552–64.
18. Hagberg B, Hagberg G, Beckung E, Uvebrant P. Changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VIII. Prevalence and origin in the birth year period 1991–94. Acta Paediatr 2001 ; 90 : 271–7.
19. Topp M, Uldall P, Greisen G. Cerebral palsy births in eastern Denmark, 1987–90 : implications for neonatal care. Paediatr Perinat Epidemiol 2001 ; 15 : 271–7.
20. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations : the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. Pediatrics 2004 ; 113 : 957–68.

21. Santé Canada. Les anomalies congénitales au Canada. Rapport sur la santé périnatale. Ottawa : ministre des Travaux publics et des Services gouvernementaux Canada ; 2002.
22. Anaes. Information des patients – Recommandations destinées aux médecins. Recommandations professionnelles ; mars 2000. 59 p. (www.has-sante.fr)
23. O'Cathlain A, Walters SJ, Nicholl J, Thomas K, Kirkham M. Use of evidence based leaflets to promote informed choice in maternity care : randomised controlled trial in everyday practice. BMJ 2002 ; 324 : 643-6.
24. Stapleton H, Kirkham M, Thomas G. Qualitative study of evidence based leaflets in maternity care. BMJ 2002 ; 324 ; 639-43.
25. HAS. Préparation à la naissance et à la parentalité. Recommandations professionnelles, Paris ; 2005. 79 p. (www.has-sante.fr)

Annexe 1 Proposition de guide pour les échanges médecin(s)-patientes dans le cadre de l'information obstétricopédiatrique lors de la prise en charge d'une prééclamptique « à froid » (modèle utilisé au CHU de Poitiers)

NOM :	Prénom :	
Date de naissance : (Âge :)		
Dossier n° =		
Transfert in utero (TIU) :	oui ☐ non ☐	
Terme (SA) :	1re info ☐	2e ☐ 3e ☐
Présence à l'entretien :	mari ☐	autres ☐ (qui : ....)

<u>CRITÈRES D'INFORMATION OBSTÉTRICALE</u> :

- **Expliquer la maladie**

➔ ☐ Maladie générale installée depuis le développement trophoblastique, d'évolution inéluctable (± développement selon questions de la patiente)

➔ ☐ Si ATCD de PE à une précédente grossesse
(que connaît-elle de la PE ? : ....)

- **Bilan de l'incidence maternelle et/ou fœtale de la maladie (diverses conséquences isolées ou associées, à l'arrivée ou ultérieurement)**

➔ ☐ HTA

➔ ☐ Atteinte rénale (protéinurie, oligurie avec rétention / œdèmes, syndrome néphrotique, insuffisance rénale, etc.)

➔ ☐ HELLP syndrome

➔ ☐ RCIU

➔ ☐ Éclampsie

➔ ☐ Autres complications dans les cas graves compliqués (non détaillées, sauf situations particulières : OAP, insuffisance respiratoire aiguë, accident vasculaire cérébral, hématome sous-capsulaire du foie, etc.)

➔ ☐ Questions posées par la patiente ☐ ou le conjoint ☐
(lesquelles ? : ....)

- **Prise en charge**

➔ ☐ Surveillance TA, poids / œdèmes, diurèse, protéinurie, réflexes ostéotendineux, signes fonctionnels d'HTA, et biologique régulière

➔ ☐ Corticothérapie / maturation pulmonaire fœtale

➔ ☐ Traitement antihypertenseur (objectif : TA < 150/100 mais pas moins de 130/80 car risque d'hypertension fœtale)

➔ ☐ Corticothérapie selon Magann. En cas de HELLP syndrome : corrige ou limite les modifications biologiques (ASAT, ALAT, plaquettes) et leurs conséquences sans

minimiser les autres risques de la PE. Permet de gagner quelques jours (ou mieux de permettre une extraction fœtale après amélioration de la thrombopénie)

➔ ☐ Traitement anticonvulsivant (si ROT vifs)

➔ ☐ Possibilité de séjour en service de réanimation, de traitement anticoagulant (selon gravité)

➔ ☐ Mode d'accouchement selon degré d'urgence / conditions cervicales (maturation-déclenchement, accouchement voie basse, césarienne)

➔ ☐ Autres (lesquels : ....)

➔ ☐ Questions posées par la patiente ☐ ou le conjoint ☐
(lesquelles ? : ....)

CRITÈRES D'INFORMATION PÉDIATRIQUE :

➔ ☐ Prise en charge en salle de travail
- ☐ intubation
- ☐ réanimation, gestes
- ☐ parfois traitements (surfactant exogène, etc.)
- ☐ questions

➔ ☐ Hospitalisation en réanimation néonatale

➔ ☐ Résumé parcours hospitalier
- ☐ problèmes respiratoires
- ☐ cardiovasculaires
- ☐ infectieux
- ☐ nutritionnels
- ☐ surveillance neurologique
- ☐ infections nosocomiales

➔ ☐ Durée totale d'hospitalisation (Réa/NN) jusqu'à terme +/–

➔ ☐ Place des parents (présence, accès à l'information et participation)
- ☐ de la fratrie
- ☐ des accompagnants

➔ ☐ Soutien médical et paramédical (psychiatre, psychologue) lors de l'hospitalisation

➔ ☐ Contraintes possibles
- ☐ transfusions
- ☐ utilisation de lait maternel (lactarium ou lait de la mère)
- ☐ prothèses (et leurs risques infectieux)

➔ ☐ Risques
- ☐ mortalité
- ☐ morbidité neurologique (séquelles dues à des lésions détectables dans la 1re semaine de vie)

➔ ☐ Attitude éthique en cas de lésions cérébrales graves

Balance

➔ ☐ « provoquer délibérément la mort »

➔ ☐ « acharnement thérapeutique »

(information et accompagnement des parents)

➔ ☐ Rapprochement de l'hôpital d'origine
- ☐ dès stabilité de l'enfant
- ☐ en accord avec équipe pédiatrique et parents

Chapitre 23

Recommandations multidisciplinaires relatives à la prise en charge de la prééclampsie

Ce chapitre regroupe deux documents, d'une part les justifications bibliographiques des recommandations fondées sur les données de la littérature et d'autre part le texte court tel qu'il a été diffusé par les revues des sociétés participantes.

Justifications bibliographiques de certaines recommandations

Prévention de la prééclampsie

La prévention de la prééclampsie (PE) par l'aspirine (Asp) à faible dose (de 75 à 160 mg) n'est recommandée que chez les patientes à risque élevé.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau de preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Subtil, 2001	Étude randomisée	1632 (Asp) vs 1637 (placebo)	7	0	RR= 0,95 [0,81–1,11]	7
Ruano, 2005	Méta-analyse 22 études	8352 (Asp) vs 8348 (placebo)	2	0	RR= 0,95 [0,81–1,11]	2
Duley, 2007	Méta-analyse avec traitement individuel des données 24 études	7335 (Asp) vs 7288 (placebo)	2	0	RR= 0,87 [0,75–1,02]	2
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**> 25 000**	**7**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

Pour un maximum d'efficacité, le traitement par l'aspirine (Asp) doit être débuté avant 20 SA et la posologie doit être supérieure ou égale à 75 mg/j.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Ruano, 2005	Méta-analyse 22 études	Méta-analyse 22 études	2	0	RR= 0,87 [0,79–0,96]	2
Duley, 2007	Méta-analyse 18 études	Méta-analyse 18 études	2	0	RR= 0,75 [0,66–0,85]	2
Duley, 2007	Méta-analyse avec traitement individuel des données 24 études	Méta-analyse avec traitement individuel des données 24 études	2	0	RR= 0,90 [0,84–0,97]	2
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**>25 000**	**2**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

L'utilisation des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'est pas recommandée dans la prévention de la prééclampsie.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Riyazi, 1998	Cohorte Association HBPM et aspirine	26 patientes ATCD de PE ou de RCIU et thrombophilie	−2	Effectifs faibles	85 % PE grossesse antérieure vs 38 % grossesse index	−3
Kupferminc, 2001	Cohorte	33 patientes ATCD de PE, HRP, MIU, RCIU	−2	Effectifs faibles	12 PE grossesse antérieure vs 1 grossesse index	−3
Bar, 2001	Cohorte Si thrombophilie = HBPM + Asp Pas de thrombophilie = Asp seule	46 patientes ATCD MIU, PE, RCIU	−3		5,4 % PE (HBPM + Asp) vs 0 % (Asp)	−3
Kalk, 2004	Étude rétrospective	68 patientes ATCD PE et thrombophilie	−2	Effectifs faibles	Pas de différence entre les groupes 30 % (HBPM + Asp) vs 50 % (Asp) vs 40 % (pas de traitement)	−3
Mello, 2004	Étude randomisée	ATCD PE 41 HBPM vs 39 non traitées	4	Effectifs faibles	7,3 % PE (HBPM) vs 28,2 % (non traité)	3
Sergio, 2006	Cohorte	ATCD PE 25 Asp vs 31 HBPM + Asp	−2	Effectifs faibles	3 % PE (HBPM + Asp) vs 30 % (Asp)	−3
Alguel, 2006	Cohorte	ATCD PE vs contrôle 80 vs 313	1	Effectifs faibles	3,8 % PE (HBPM) vs 1,3 % (contrôle)	0
Dolitzky, 2006	Étude randomisée	ATCD ASR 54 HBPM vs 50 Asp	4	Effectifs faibles	0 (HBPM) vs 6 % (Asp)	3
Leduc, 2007	Étude rétrospective	43 patientes PE et thrombophilie 13 HPBM vs 26 HBPM + Asp vs 11 Asp	−3		Pas d'effet (OR = 0,88 [0,73–1,1])	−3
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	9	**881**	**3**	**Oui**	**Oui**	**Évidence moyenne**

Asp : aspirine ; ASR : avortements spontanés à répétition ; ATCD : antécédent ; HBPM : héparine de bas poids moléculaire ; HRP : hématome rétroplacentaire ; MIU : mort in utero ; OR : odds ratio ; PE : prééclampsie ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; RR : risque relatif.

La supplémentation en antioxydants n'est pas recommandée.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Beazley, 2005	Étude randomisée	54 (vit C+E) vs 55 (placebo)	+2		RR = 0,92 [0,40–2,13]	+2
Chappell, 1999	Étude randomisée	81(vit C+E) vs 79 (placebo)	+2		RR = 0,46 [0,24–0,91]	+2
Han, 1994	Étude randomisée	52 (sélénium) vs 48 (placebo)	+2		RR = 0,10 [0,01–1,86]	+2
People's League, 1942	Étude comparative prospective	2510 (multivitamines) vs 2511 (pas de placebo)	+0		RR = 0,70 [0,55–0,9]	+0
Rivas, 2000	Étude randomisée	63 (vit C+E, huile de poisson, Asp) vs 64 (placebo)	+2		RR = 0,07 [0,01–0,54]	+2
Sharma, 2003	Étude randomisée	116 (lycopène) vs 135 (placebo)	+2		RR = 0,48 [0,24–0,97]	+2
Steyn, 2002	Étude randomisée	100 (vit C) vs 100 (placebo)	+2		RR = 1 [0,21–4,84]	+2
Rumbol, 2006	Étude randomisée	935 (vit C+E) vs 942 (placebo)	+2		RR = 1,2 [0,82–1,75]	+2
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	8	**77 859**	**7**	**Oui**	**Oui**	**Évidence intermédiaire**

L'administration de calcium (≥ 1,5 g/j) (Ca) n'est pas recommandée dans la prévention de la prééclampsie, sauf en cas de carence calcique avérée.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Crowther, 1999	Étude randomisée Double aveugle	Apport Ca normal, nullipare < 26 SA, sans HTA 1,8 g/j Ca vs lactose 22 à 26 SA à l'accouchement 227 vs 229	5	31 % Ca et 24 % placebo perdus de vue	4,4 % vs 10 % RR = 0,44 (0,21–0,90) Arrêt étude pour coût	4
L-Jaramillo, 1997	Étude randomisée double aveugle Équateur (2800 m altitude) < 17,5 ans	Apport Ca = 600 mg environ, < 17,5 ans, nullipare < 22 SA, sans HTA apport, 2 g/j depuis 22 SA 125 vs 135	6		3,2 % vs 15,5 % RR = 0,21 (0,07–0,58)	6
Niromanesh, 2001	Étude randomisée Double aveugle	Ca < 600 mg/j Haut risque de PE, 30 à 32 SA, TA < 14/9 2 g/j, 15 vs 15	5	Petit effectif	6,6 % vs 46,6 % RR = 0,14 (0,02–1,02)	4
CPEP, 1997	Étude randomisée Double aveugle	Apport de Ca normal, primipare, sans HTA 2 g/j depuis 15 à 23 SA 2163 vs 2173	5	11 % perdus de vue	7,3 % vs 7,7 % RR = 0,94 (0,77–1,16)	4
WHO, 2006	Étude randomisée Double aveugle	Ca < 600 mg/j, primipare, < 22 SA, TA < 14/9, pas ATCD HTA 1,5 g/j, 4151 vs 4161	5		4,2 % vs 4,5 % RR = 0,92 (0,75–1,13)	5
Hofmeyr, 2007	Méta-analyse 12 études	7578 (calcium) vs 7628 (placebo)	5		RR = 0,48 (0,33–0,69)	5
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	6	**1528**	**6**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

L'utilisation du monoxyde d'azote (NO) ou de donneurs de NO n'est pas recommandée dans la prévention de la prééclampsie.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Lees, 1998	Étude randomisée	21 patch transdermique vs 19 placebo	4	Effectifs faibles	Pas de différence entre les deux groupes (24 vs 21 %)	3
Picciolo, 2000	Étude randomisée	38 patch transdermique vs 30 placebo	4	Effectifs faibles	Pas de différence entre les deux groupes (31,6 vs 23,4 %)	3
Davis, 2001	Étude randomisée	7 patch transdermique vs 9 placebo	4		Arrêt de l'étude prématurément car céphalées sous patch	4
Meher, 2007	Méta-analyse	93 NO ou donneurs de NO vs 77 placebo	3		Absence d'effet	3
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	4	**170**	**4**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

Éclampsie

Les troubles visuels au cours de l'E sont le plus souvent en rapport avec l'atteinte corticale occipitale. En cas de doute ou lorsque la symptomatologie persiste, le recours à un fond d'œil et à une IRM ou à défaut une TDM est recommandé.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Witlin, 1995	Cohorte	15	1			1
Ozkan, 2001	Observationnelle	1	1			1
Onderoglu, 2007	Observationnelle	3	1			1
DO, 2002	Observationnelle	1	1			1
Chakravarty, 2002	Cohorte	5	1			1
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	5	**25**	**1**	**2**	**Oui**	**Évidence Forte**

Le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) est supérieur au diazépam, à la phénytoïne et au cocktail lytique pour le traitement d'une crise en cours et pour prévenir sa récidive.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Crowther, 1990	Étude Randomisée	737/704	2		$MgSO_4$ > diazépam RR = 0,44	2
Domisse, 1990	Étude Randomisée	448/447	2		$MgSO_4$ > phénytoïne RR = 0,31	2
Duley, 2005	Étude randomisée Méta-analyse	96/102	2		$MgSO_4$ > cocktail RR = 0,09	2
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**1281/1253**	**2**	**2**	**Oui**	**Évidence forte**

En l'absence de contre-indication (CI) et devant une crise E, il faut administrer une dose de charge (4 g IV) en 10 min suivie d'une dose d'entretien de 1 g/h. En cas de récidive critique, une dose additionnelle de 1,5 à 2 g IV doit être injectée. Après la dernière crise, le maintien d'une durée d'administration de 24 h est validé.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Friedman, 1995	Randomisée	452	4		Bolus + perf. + réinject.	4
Sayed, 1993	Randomisée	46	2	Petit effectif	Bolus + perf. + réinject.	1
Duley, 1998	Randomisée	34	2	Petit effectif	Bolus + perf. + réinject.	1
Begum, 2001	Randomisée	40	2	Petit effectif	Bolus + perf. + réinject.	1
Sawhney, 1999	Randomisée	25	2	Petit effectif	Bolus + perf. + réinject.	1
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	5	**597**	**4**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

Foie et prééclampsie

Les corticoïdes donnés en cas de HELLP syndrome ne sont pas recommandés car ils n'améliorent pas le pronostic maternel et/ou néonatal.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Magann, 1994	Randomisée	12 dexaméthasone + ttt standard vs 13 ttt standard	+3	Ante-partum Entre 24 et 37 SA Plaq. + élevées dans bras standard	Récupération plaq. + rapide (p = 0,006) Diurèse (p = 0,0006) Prolongation G (41 vs 15 h ; p = 0,0068)	2
Magann, 1994	Randomisée	20 dexaméthasone vs 20 ttt standard	0	Post-partum 15 perdus de vue Étude pas en intention de traiter	Récupération TA, plaq., transa., diurèse, LDH + rapide	−1
Vigil-De Gracia, 1997	Randomisée	17 dexaméthasone + ttt standard vs 17 ttt standard	+2	Post-partum Randomisation ante-partum Plaq. + élevées dans bras standard	Récupération plaq. + rapide (p = 0,01) NS sur récupération diurèse, transa., LDH	1
Yalcin, 1998	Randomisée	15 dexaméthasone + ttt standard vs 15 ttt standard	+3	Post-partum Randomisation ante-partum	Diminution durée hospit. Récupération plaq., transa., diurèse + rapide	2
Mortalité maternelle : 1 étude : aucune différence significative (RR = 0,33 ; IC 95 % : 0,01–7,65) **Mortalité périnatale : 1 étude :** aucune différence significative (RR = 0,36 ; IC 95 % : 0,04–3,02) **Morbidité maternelle :** aucune décrite chez ces 170 patientes (IRA, HRP, OAP). Aucune différence significative pour sepsis et césarienne **Morbidité périnatale :** aucune différence significative sur les VIH, détresse respiratoire. Aucun cas décrit d'entérocolite, ni H intracérébrale **Durée hospitalisation : 1 étude :** −4,5 j (−7,13 à −1,87) si dexaméthasone						
Isler, 2001	Randomisée	19 dexaméthasone + ttt standard vs 21 bétaméthasone + ttt standard	3	Ante-partum	Récupération TA, transa., diurèse + rapide pour dexaméthasone	2

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Mortalité maternelle : aucune décrite **Mortalité périnatale :** aucune différence significative (RR = 0,95 ; IC 95 % : 0,15–6,08) **Morbidité maternelle :** aucune décrite (HSCF, IRA, HRP, OAP), mais oligurie significative si dexaméthasone (RR = 0,06 ; IC 95 % : 0,00–0,93) **Morbidité périnatale :** tendance à la détresse respiratoire si dexaméthasone (RR = 0,54 ; IC 95 % : 0,19–1,56). Aucun cas décrit d'entérocolite, ni H intracérébrale						
Fonseca, 2005	Randomisée	66 dexaméthasone + ttt standard vs 66 Placebo + ttt standard	+3		Diminution durée hospit. (NS) NS sur récupération plaq., LDH, transa. NS sur complications (IRA, OAP, transfu.)	3
Van, Runnard 2006	Randomisée	15 prednisolone + ttt standard vs 16 placebo + ttt standard	+3		Pas prolongation G (6,9 vs 8 j) Diminution risque exacerbation HELLP si prednisolone (RR = 0,3) 2 ruptures foie (dont 1 DC) + 1 HSCF + 2 MFIU + 2 DC néonat. si placebo vs 0 si prednisolone	3
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	7	**167 vs 165**	**3**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

DC : décès ; MFIU : mort fœtale in utero ; ttt standard : ttt HTA (hydralazine ou nicardipine) + $MgSO_4$.

Doses de corticoïdes et effets sur le HELLP syndrome.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
O'Brien, 2000	Ante-partum Étude rétrospective	11 (> 24 mg/j dexaméthasone sur 2 j) vs 15 patientes (12 mg bétaméthasone IM/12 h pdt 2 j) vs 11 rien	1		Cortico. > rien pour plaq., transa., LDH High dose > standard (plaq.) Intervalle acc. > si high dose (51 h vs 26 h vs 13 h)	1
Tompkins, 1999	Étude rétrospective Entre 24 et 34 SA	patientes (12 mg bétaméthasone IM/12 h) pdt 2 j vs patientes (12 mg bétaméthasone IM/24 h) pdt 2 j vs patientes (6 mg dexaméthasone IM/6 h) pdt 2 j	1	Comparaison biologique avant/après cortico.	Amélioration plaq., transa., LDH après cortico. 12 mg bétaméthasone IM/12 h est mieux	0
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	2	**64**	**1**	**Oui**	**Moyenne**	**Évidence faible**

L'utilisation de plasmaphérèses en cas de HELLP syndrome du post-partum n'est pas recommandée pour réduire la morbi-mortalité maternelle.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Martin, 1994	Étude de cas	18 patientes - 9 patientes avec HELLP isolé - 9 patientes avec HELLP et défaillance viscérale		0	100 % amélioration clinique et biologique si HELLP isolé 2 décès si HELLP associé à défaillance viscérale	0

Auteur, année	**Type étude**	**Nb sujets**	**Niveau preuve**	**Réajustement éventuel**	**Résultat**	**Niveau corrigé**
Eser, 2005	Étude cas-témoin Étude rétrospective	29 plasmaphérèses vs 26 pas de plasmaphérèse		2	Réduction mortalité maternelle (0 vs 23 % ; p = 0,006) Réduction durée USI (p < 0,0001) Récupération plaq., transa., LDH + rapide	2
Bayraktaroglu, 2006	Étude de cas	13 patientes		0	Récupération rapide plaq., transa., LDH Échec si forme fulminante (2 cas)	0
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**86**	**2**	**Oui**	**Moyenne**	**Évidence faible**

Prééclampsie et anesthésie

La prise d'aspirine dans le cadre de la prévention de la prééclampsie ne constitue pas per se une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie périmédullaire. La patiente ne doit cependant pas prendre d'autres médicaments altérant l'hémostase, et les résultats du bilan d'hémostase doivent être compatibles avec la réalisation d'une anesthésie locorégionale (ALR).

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Sibai, 1993	Prospective, randomisée (placebo)	Aspirine 1485 vs placebo 1500	2		Pas d'hématome	2
Vandermeulen, 1994	Revue de la littérature	NA	NA		Risque très faible	NA
CLASP, 1995	Prospective, randomisée (placebo)	Total : 9364	2		Pas d'hématome	2
Horlocher, 1995	Prospective, observationnelle	193	1		Pas d'hématome	1
Sibai, 1995	Randomisée, contrôlée (placebo)	Aspirine 451 vs placebo 440	2		Pas d'hématome	2
Sfar, 2001	Conférence d'experts	NA	NA		Risque très faible ou nul	NA
Kreppel, 2003	Revue de la littérature	NA	NA		Risque très faible	NA
Sfar, 2006	RPC	NA	NA		Risque très faible	
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	4	**> 6800**	**2**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Forte**

Il est possible d'utiliser l'oxytocine (Syntocinon®) pendant le travail et après la délivrance. En revanche, il n'est pas recommandé d'utiliser la méthylergométrine (Méthergin®) chez la femme prééclamptique.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Nall, 1998	Cas clinique	1	0		IDM post-partum	0
Yaegashi, 1999	Cas clinique	1	0		IDM post-partum	0
Tsui, 2001	Cas clinique	1	0		IDM post-partum	0

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Gowri, 2003	Cas clinique	1	0		BAV 2	0
Kuczkowski, 2004	Cas clinique	1	0		IDM post-partum	0
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	5	**5**	**0**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Faible**

Pour la césarienne, il est recommandé d'utiliser les techniques d'ALR autant que possible : anesthésie péridurale (APD), rachianesthésie (RA), ou péri-rachianesthésie combinée (PRC).

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Ramanathan, 1991	Prospective, observationnelle	AG : 10 APD : 11	1		APD : meilleure stabilité hémodynamique et protection neuroendocrine	1
Wallace, 1995	Prospective, randomisée	AG : 26 APD : 27 PRC : 27	2		APD et PRC : meilleure stabilité hémodynamique	2
Dyer, 2003	Prospective, randomisée	AG : 35 RA : 35	2		RA : meilleur contrôle de la PA	2
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	4	**171**	**2**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Forte**

La dose-test adrénalinée est controversée chez la femme prééclamptique. L'induction par injections successives de petits bolus de solution anesthésique est préférable et recommandée, d'autant que la position péridurale du cathéter est le plus souvent déjà éprouvée par le bloc analgésique installé au cours du travail.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Heller, 1986	Cas clinique	4	0		Pas d'HTA	0
Hadzic, 1995	Cas clinique	1	0		HTA maligne	0
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	2	**5**	**0**	**Oui**	**Non**	**Évidence Faible**

En cas d'anesthésie générale (AG), compte tenu de la possibilité de modification rapide des conditions d'intubation trachéale, il est recommandé de faire une évaluation des critères d'intubation difficile immédiatement avant l'induction chaque fois que possible.

Auteur, année	**Type étude**	**Nb sujets**	**Niveau preuve**	**Réajustement éventuel**	**Résultat**	**Niveau corrigé**
Heller, 1983	Prospective, observationnelle	7	1	Courte série (−1)	Œdème pharyngolaryngé dans 4 cas sur 7	0
Rocke, 1992	Cas clinique	1	0		Apparition peropératoire rapide d'un œdème laryngé	0
Kodali, 2008	Prospective, observationnelle	61	1		Altération des scores d'IOT difficile au cours du travail	1
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**69**	**2**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Forte**

Il est recommandé de faire une induction de l'anesthésie générale en séquence rapide chez la femme prééclamptique. Il est recommandé de faire une prévention de la poussée hypertensive induite par la laryngoscopie et l'intubation trachéale. Il est possible pour cela d'utiliser des associations d'agents pharmacologiques : $MgSO_4$ (30 mg/kg) et alfentanil (7,5 µg/kg), ou esmolol (1 mg/kg) et lidocaïne (1,5 mg/kg).

Auteur, année	**Type étude**	**Nb sujets**	**Niveau preuve**	**Réajustement éventuel**	**Résultat**	**Niveau corrigé**
Rout, 1990	Prospective randomisée	Fentanyl : 20 vs alfentanil : 20	2		Efficacité insuffisante	2
Allen, 1991	Prospective, randomisée	Alfentanil : 24 / lidocaïne : 21 / $MgSO_4$: 24	2		Efficacité insuffisante	2
Ashton, 1991	Prospective, randomisée	$MgSO_4$: 19 $MgSO_4$ et alfentanil : 19	2		Meilleur contrôle de la PA avec l'association $MgSO_4$ et alfentanil	2
Singh, 1995	Prospective, randomisée, contrôlée	Contrôle : 10 vs lidocaïne : 10 Esmolol : 10 vs nitroglycérine : 10	2		Efficacité insuffisante de l'esmolol sur la PA et partielle sur la FC	2

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Wallace, 1995	Prospective, randomisée	AG : 26 / APD : 27 / PRC : 27	2		Contrôle acceptable de la PA par l'association lidocaïne et nitroglycérine	2
Kindler, 1996	Prospective, randomisée, contrôlée (placebo)	6 groupes de 15 : Lidocaïne/esmolol 1/esmolol 2 Lido-esmolol 1/lido-esmolol 2/SSI	2		Seules les associations (lidocaïne-esmolol 1 et lidocaïne-esmolol 2) permettent une prévention efficace	2
Ramanathan, 1999	Prospective, observationnelle	Prééclamptiques : 6 / contrôle : 6	2		Efficacité insuffisante du labétalol seul	2
Bansal, 2002	Prospective, randomisée	Esmolol 1 vs esmolol 2 Lidocaïne-esmolol 1 vs lidocaïne-esmolol 2	2		Efficacité de l'esmolol à 2 mg/kg et de l'association lidocaïne et esmolol 1 ou 2 mg/kg	2
Résultats	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	8	**Total : 449**	**2**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Forte**

Suivi après une prééclampsie

L'évaluation des apports hydriques, du poids et de la diurèse est recommandée.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Haddad, 2000	Observationnelle	183 HELLP	1		NA	1
Sibai, 2007	Observationnelle	37 PE avec OAP	1		NA	1
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	2	**220**	**1**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Forte**

Pour les femmes présentant une défaillance organique, une surveillance continue en secteur de réanimation est recommandée.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Benedetti, 1985	Observationnelle	10 PE avec OAP	1			1
Drakeley, 2002	Observationnelle	89 PE avec IRA	1			1
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	2	**99**	**1**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Forte**

Après une prééclampsie sévère, il faut programmer dans tous les cas une consultation du post-partum 2 à 3 mois après l'accouchement pour vérifier au minimum la normalisation de la tension artérielle et la disparition de la protéinurie.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement	Résultat	Niveau corrigé
Ferrazani, 1994	Observationnelle	269	1			1
Dekker, 1995	Observationnelle	101	1		HTA chronique = 38 % RPCA = 16 % Anticardiol. = 29 %	1
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	2	**370**	**1**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Forte**

Il ne faut pas pratiquer un examen histologique rénal en post-partum après une prééclampsie sévère, sauf :
- en cas d'insuffisance rénale persistante ;
- en présence de signes d'affection systémique ;
- si la protéinurie est retrouvée plus de 6 mois après l'accouchement.

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Viske, 2006	Cas-témoin	588 femmes biopsiées dont 66 PE Suivi à 15,9 ans ± 9,4	7		RR d'avoir une PBR ultérieurement : - RR = 1,6 [1,1–24] si poids BB 1,5–2,5 kg sans PE ; - RR = 2,1 [1,2–3,8] si poids BB < 1,5 kg sans PE	7
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	1	**66**	**7**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Modérée**

Comme la prééclampsie sévère précoce (< 32 SA) est associée à un risque élevé de récidive (RR = 15), un suivi spécialisé est recommandé pour les grossesses ultérieures avant 14 SA.

Auteur, année	**Type étude**	**Nb sujets**	**Niveau preuve**	**Réajustement éventuel**	**Résultat**	**Niveau corrigé**
Sibai, 1991	Observationnelle	125	3		Récidive de PE : 65 % (dont 32 % dans le 2e trimestre)	3
Mostello, 2002	Cohorte	2332	6		RR de récidive = 15,0 [6,3–35,4] si PE de G1 < 33 SA RR = 10,2 [6,2–17,0] si PE de G1 33–36 SA : RR = 7,9 [6,3–10,0] si PE de G1 > 36 SA	6
Van Rijn, 2006	Observationnelle	120	6		Récidive : 25 % dont 2 % < 34 SA, 34 % entre 34–37 SA, 78 % après 37 SA Pas + de récidive si PE précoce à G1 HTA chronique : RR = 2,1 [1,0–4,4]	6
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**2577**	**6**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

Il est recommandé de surveiller l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire, rénal et métabolique au long cours après une prééclampsie sévère.
Risque cardiovasculaire.

Auteur, année	**Type étude**	**Nb sujets**	**Niveau preuve**	**Réajustement éventuel**	**Résultat**	**Niveau corrigé**
Irgens, 2001	Cohorte	4350 morts	7		*Mort PE/pas PE : RR = 1,2 [1,02–1,37] *Mort PE + préma. (< 37SA)/pas PE ni préma. : RR = 2,71 [1,99–3,68] *Mort de cause cardiovasculaire : PE + préma. (< 37SA)/pas PE ni préma. : RR = 8,12 [4,31–15,33] (après ajust.) *Mort préma. sans PE/pas PE ni préma. : RR = 1,56 [1,38–1,76] (après ajust.sur âge)	7

Auteur, année	Type étude	Nb sujets	Niveau preuve	Réajustement éventuel	Résultat	Niveau corrigé
Jonsdottir, 1995	Cohorte	374 HTAG	5		*Mort par cardiopathie : HTA pdt G /pas HTA : RR = 1,20 [1,01–1,42] *Mort cardiaque Ecl./pas HTA pdt G : RR = 2,61 [1,11–6,12] *Mort cardiaque PE/pas HTA pdt G : RR = 1,90 [1,02–3,52]	5
Kestenbaum, 2003	Cohorte	31 329 grossesses avec HTA	5		Accident cardiaque et MVTE : *HTAG isolée : RR = 2,8 [1,6–4,8] *PE modérée : RR = 2,2 [1,3–3,6] *PE sévère : RR = 3,3 [1,7–6,5] MVTE : PE sévère ; RR = 2,3[1,3–4,2]	5
Smith, 2001	Cohorte	22 781 PE	5		* PE : RR de mort cardiaque = 1,7 [0,9–3,3] *Préma. : RR = 1,9 [0,7–4,9] *RCIU : RR = 2,4 [1,3–4,4] *PE + RCIU + préma. : RR = 19,6 [4,5–85,5]	5
Wilson, 2003	Cohorte	1043 PE/E, 951 HTAG isolées et 796 témoins	5		*HTA chronique après HTAG : RR = 3,72 [1,43–9,65] *HTA chronique après PE/E : RR = 3,19 [1,21–8,39] *Mort par AVC après HTAG is. : RR = 2,87 [0,81–10,20] *Mort par AVC après PE : RR = 3,59 [1,04–12,4] *Mort par cardiop. ischémique après HTAG : RR = 1,21 [0,53–2,75] *Mort par cardiop. ischémique après PE : RR = 1,95 [0,90–4,21]	5
Nisell, 1995	Cohorte	45 HTAG, 45 PE et 44 témoins	4		HTA chronique après la G : plus fréquente après HTAG isolée (37 %), après PE (20 %) vs témoins (2 %) (*p* = 0,0002)	4
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	6	**60 578**	**7**	**Oui**	**Oui**	**Évidence forte**

Risque rénal.

Auteur, année	**Type étude**	**Nb sujets**	**Niveau preuve**	**Réajustement éventuel**	**Résultat**	**Niveau corrigé**
Nisell, 1995	Cohorte	45 HTAG et 45 PE	4		Microalbuminurie après HTAG isolée 14 %, après PE 20 % vs témoins 2 % (p = 0,034). Mais créat. : DNS p = 0,14	
Bar, 1999	Cohorte	48 PE (dont 34 HTA chroniques)	3		Microalbuminurie : 27,0 ± 33 PE vs 6,1 ± 3,3 mg/j à 2-4 mois et 23,5 ± 26,8 vs 6,7 ± 2,8 à 3-5 ans Microalbuminurie dans 42 % des cas à 2-4 mois et dans 42 % à 3-5 ans HTA : 42 % à 2-4 mois et 29 % à 3-5 ans	
Viske, 2006	Cas-témoin	588 femmes biopsiées dont 66 PE Suivi moyen : 15,9 ans	7		RR d'avoir une PBR ultérieurement : *1,6 [1,1-24] si BB 1,5-2,5 kg sans PE *2,1 [1,2-3,8] si BB < 1,5 kg sans PE *2,2 [1,5-3,1] si BB > 2,5 kg avec PE *4,5 [2,5-8,0] si BB 1,5-2,5 kg avec PE *14,0 [7,8-26,0] si BB < 1,5 kg avec PE	
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**726**	**7**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Modérée**

Risque métabolique.

Auteur, année	**Type étude**	**Nb sujets**	**Niveau preuve**	**Réajustement éventuel**	**Résultat**	**Niveau corrigé**
Laivuori, 1996	Cas-témoin	22 PE	1		Aire d'insulinémie sous la courbe : + élevée (p < 0,03)	
He, 1999	Cas-témoin	25 PE	1		Fibrinogène, facteur von Will., cholest., trigly., VLDL : + élevés	
Chambers, 2001	Cohorte	113 PE	1		Dilatation artérielle endothéliodépendante (p < 0,001)	
Résultat	**Nb études**	**Nb sujets**	**Niveau max**	***Directness***	**Cohérence**	**Niveau global**
	3	**160**	**7**	**Oui**	**Oui**	**Évidence Faible**

Recommandations

Le lecteur est invité à se reporter à la partie « Recommandations » du chapitre « Méthodologie ».

Définitions (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé d'utiliser les définitions suivantes :
- **HTA gravidique (HTG)** : PAS ≥ 140 mmHg et/ou PAD ≥ 90 mmHg, survenant après 20 SA et disparaissant avant la fin de la 6e semaine du post-partum ;
- **prééclampsie (PE)** : association d'une HTG à une protéinurie (> 0,3 g/24 h) ;
- **PE Sévère** : PE avec au moins l'un des critères suivants :
  - HTA sévère (PAS ≥ 160 mmHg et/ou PAD ≥ 110 mmHg),
  - atteinte rénale avec : oligurie (< 500 ml/24 h) ou créatinine > 135 µmol/l, ou protéinurie > 5 g/j,
  - OAP ou barre épigastrique persistante ou HELLP syndrome,
  - éclampsie ou troubles neurologiques rebelles (troubles visuels, ROT polycinétiques, céphalées),
  - thrombopénie < 100 g/l,
  - hématome rétroplacentaire (HRP) ou retentissement fœtal ;
- **PE précoce :** survenant avant 32 SA ;
- **HELLP syndrome** : association d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie ;
- **éclampsie (E)** : survenue d'une crise convulsive tonicoclonique dans un contexte de pathologie hypertensive de la grossesse ;
- **patientes à risque élevé** : patientes ayant eu au moins un antécédent de PE sévère et précoce.

Information et formation (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé de sensibiliser les professionnels de proximité (médecins traitant, sages-femmes) aux signes devant faire évoquer une PE et de favoriser le repérage des situations à haut risque de PE.
(G1+) Il est recommandé qu'une information soit systématiquement faite aux femmes enceintes :
- sur la nécessité de consulter sans délai dès l'apparition des signes d'alerte, même en l'absence d'antécédents particuliers ;
- afin de comprendre l'organisation des soins périnatals en réseau avec les possibilités de transfert in utero.

(G1+) Il est recommandé que les équipes soignantes prenant en charge les femmes enceintes en PE sachent parfaitement :
- rechercher systématiquement à chaque consultation une HTA, en particulier systolique ;
- utiliser adéquatement le sulfate de magnésium ($MgSO_4$) ;
- organiser rapidement la naissance devant l'aggravation rapide d'une PE ou à l'issue d'une éclampsie.

(G2+) Il est conseillé de réaliser de principe un examen anatomopathologique du placenta à l'occasion de tout accouchement en cas de PE.
(G1+) Il est recommandé de réaliser un examen anatomopathologique du placenta et une autopsie en cas de décès maternel et/ou fœtal dans le cadre d'une complication de la PE.

Prédire ou prévenir la prééclampsie ?

(G1+) Aucun critère clinique ou biologique ne prédit la survenue d'une PE dans une population de femmes enceintes tout-venant et aucun examen ne peut être recommandé dans un but de prédiction de la PE.

(G2+) Cependant, la réalisation, dans un but prédictif de PE, du Doppler des artères utérines n'est envisageable que chez les patientes à haut risque.

(G1+) La prévention de la PE par l'aspirine à faible dose (75–160 mg/j) est recommandée chez les patientes à haut risque et doit être instituée avant 20 SA.

(G1−) L'utilisation des héparines de bas poids moléculaire n'est pas recommandée comme prévention de la PE, (G2+) elles peuvent être utilisées dans les situations à risque thrombotique.

(G1−) La supplémentation en antioxydants ainsi que l'utilisation de donneurs de NO ne sont pas recommandées.

(G2+) L'administration de calcium (1,5 g/j) n'est recommandée qu'en cas de carence calcique avérée.

Prise en charge de la prééclampsie

Organisation de la prise en charge en réseau (consensus professionnel)

(G2+) En cas de grossesse avec antécédents de PE et si le déroulement actuel est normal, il est possible que le suivi soit effectué par les professionnels de proximité sous couvert d'une consultation préalable du gynécologue-obstétricien (GO), idéalement préconceptionnelle, donnant lieu à des recommandations écrites pour le suivi de la femme.

(G1+) En cas de forme non sévère de PE, il est recommandé que le bilan soit effectué par le GO en hospitalisation et qu'un suivi intensifié soit organisé (convention ou protocole écrit).

(G1+) En cas de forme sévère, l'hospitalisation s'impose immédiatement.

(G1+) Il est recommandé de choisir le lieu de naissance en fonction de l'âge gestationnel, des critères de gravité maternels et/ou fœtaux, et de la nécessité éventuelle du recours à un service de réanimation pour la mère.

(G1+) Il est recommandé que les protocoles soient élaborés en commun dans un réseau de santé en périnatalité doté de moyens pour évaluer la qualité de la prise en charge pluridisciplinaire et le suivi de ces protocoles.

Prise en charge pré- et interhospitalière

(G1+) Avant un transfert in utero, il est recommandé d'organiser une information des parents, idéalement conjointe obstétricale et pédiatrique, sur les enjeux maternels et fœtaux.

(G1+) Il est recommandé que les médecins seniors des structures impliquées dans le transfert (obstétricien, pédiatre, anesthésiste-réanimateur, urgentiste) se concertent et que les moyens adaptés soient mobilisés sans délai, selon les protocoles en vigueur au sein du réseau de périnatalité.

(G1+) Il est recommandé de poursuivre le traitement de l'HTA sévère pour la contrôler pendant le transport selon les principes définis dans la figure 1.

(G2+) Il est possible de poursuivre la prévention primaire de l'éclampsie par le $MgSO_4$ pendant le transfert.

(G2+) Il est possible d'utiliser les benzodiazépines injectables en préhospitalier dans le traitement de l'éclampsie.

(G1+) Il est recommandé, pendant le transport, d'effectuer une surveillance clinique de la conscience et d'installer un monitorage de la fréquence cardiaque (électrocardioscope),

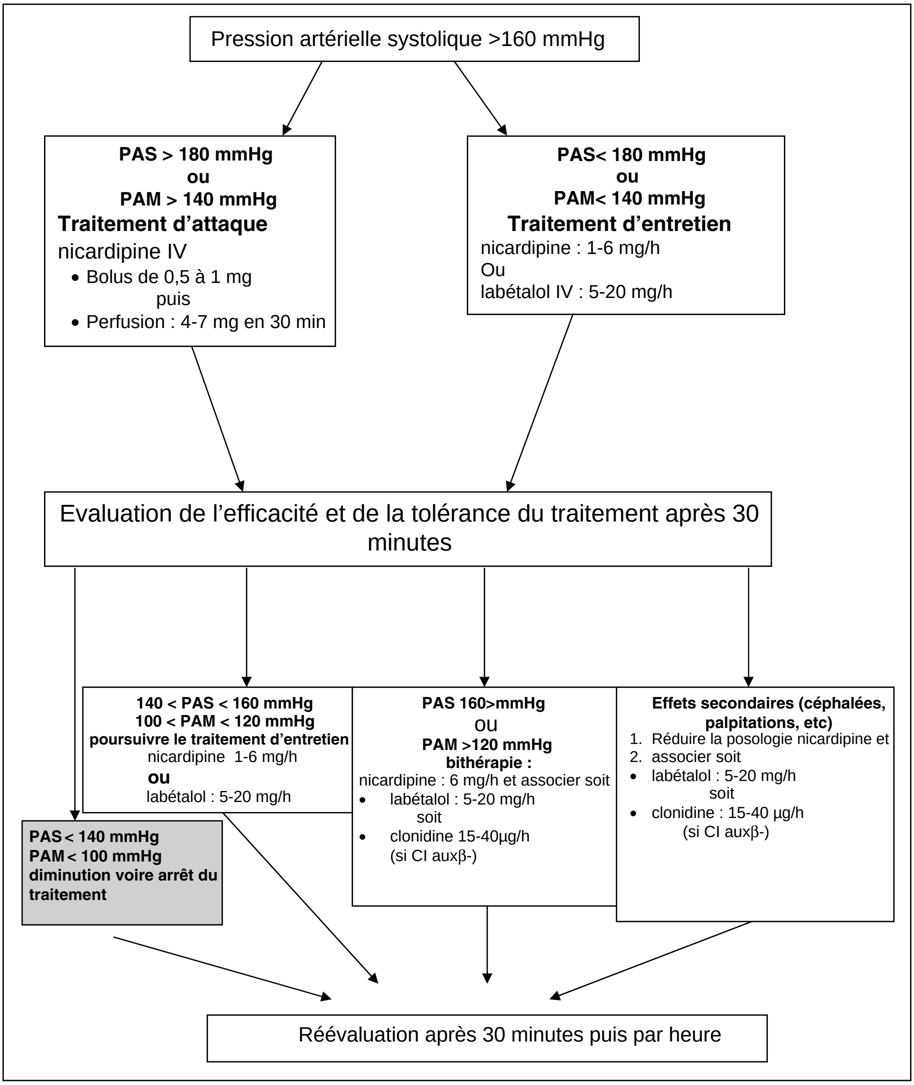


Figure 1. Algorithme de prescription du traitement antihypertenseur. PAM : pression artérielle moyenne = [PA systolique + 2 PA diastolique] / 3

de la fréquence respiratoire, de la saturation pulsée en oxygène, de la mesure discontinue de la pression artérielle et, chez la patiente intubée, de la capnométrie en continu.
(G2+) En cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF), la naissance dans l'établissement initial d'accueil, quel qu'en soit le type, doit être envisagée.

Prise en charge hospitalière des prééclampsies (consensus professionnel)

(G1+) L'enregistrement du RCF, la biométrie fœtale obtenue par échographie et les examens Doppler fœtaux sont recommandés pour l'évaluation fœtale.
(G1+) Il est recommandé de débuter la corticothérapie à un terme adapté (2 fois 12 mg de bétaméthasone à 24 h d'intervalle) pour maturation fœtale le plus précocement possible après le diagnostic, notamment avant un transfert.

(G1+) Au cours de la PE sévère, il est recommandé de traiter l'HTA selon l'algorithme présenté dans la figure 1.
(G1+) Lorsque la pression artérielle diastolique est > 110 mmHg, ou la pression artérielle systolique > 160 mmHg, il est recommandé de débuter un traitement antihypertenseur.
(G1−) L'expansion volumique systématique n'est pas recommandée car il n'a pas été démontré une amélioration du pronostic maternel ou néonatal et elle peut induire un œdème aigu du poumon (OAP).
(G2+) L'expansion volémique prudente est possible en cas de chute brutale et significative de la pression artérielle lors de l'introduction des médicaments vasodilatateurs.
(G1+) Lorsqu'une exploration de la situation hémodynamique doit être effectuée chez la femme prééclamptique, l'échographie doit être privilégiée, le monitorage invasif de la pression artérielle pulmonaire n'est justifié qu'exceptionnellement.
(G1+) En cas de PE sévère, la prévention de la crise d'E par du $MgSO_4$ est recommandée devant l'apparition de signes neurologiques (céphalées rebelles, ROT polycinétiques, troubles visuels) et en l'absence de contre-indication (insuffisance rénale, maladies neuromusculaires).
(G2+) Le schéma thérapeutique initial comporte un bolus (4 g) de $MgSO_4$ puis une perfusion IV continue de 1 g/h.
(G1+) La surveillance du traitement par $MgSO_4$ doit reposer sur une évaluation répétée de la conscience (Glasgow = 15), de la présence des ROT, *de la fréquence respiratoire (> 12 c/min)* et de la diurèse (>30 ml/h).
(G1+) En cas de manifestations cliniques de surdosage, la perfusion doit être arrêtée, l'injection de gluconate de calcium envisagée et la magnésémie mesurée.
(G1+) Une surveillance répétée de la numération plaquettaire est recommandée dans les formes sévères de PE.

Critères d'arrêt de la grossesse (consensus professionnel)

(G2+) En cas de PE non sévère au-delà de 36 SA, il faut envisager d'interrompre la grossesse.
(G1+) Une PE sévère au-delà de 34 SA est une indication à l'arrêt de la grossesse.
(G1+) En cas de PE sévère avant 24 SA, une interruption médicale de la grossesse (IMG) doit être clairement discutée avec les parents.
(G1+) Les indications d'arrêt de la grossesse dans les PE sévères entre 24 et 34 SA peuvent être maternelles ou fœtales :

- pour raisons maternelles :
  - **immédiate** : HTA non contrôlée, éclampsie, OAP, HRP, *thrombopénie < 50 000*, hématome sous-capsulaire hépatique,
  - **après corticothérapie pour maturation fœtale** (si les conditions maternelles et fœtales permettent de prolonger la grossesse de 48 h) : insuffisance rénale d'aggravation rapide et/ou oligurie (< 100 ml/4 h) persistante malgré un remplissage vasculaire adapté, signes persistants d'imminence d'une éclampsie (céphalées ou troubles visuels), douleur épigastrique persistante, HELLP syndrome évolutif ;
- pour raisons fœtales : Décélérations répétées du RCF, Variabilité à court terme < 3 ms, contrôlée, *RCIU sévère au-delà de 32 SA, diastole ombilicale artérielle inversée au-delà de 32 SA.*

(G2+) Lorsque l'interruption de la grossesse est décidée sans qu'il y ait une nécessité absolue d'arrêt immédiat, il est possible de déclencher l'accouchement après maturation cervicale.

Gestion des complications de la prééclampsie

Éclampsie

(G1+) En cas de troubles visuels persistants, il est recommandé d'effectuer un fond d'œil et une IRM, ou à défaut une TDM.
(G1+) Le $MgSO_4$ est recommandé car il est supérieur au diazépam, à la phénytoïne et à *l'association Phénergan®, Dolosal®, Largactil®* pour le traitement d'une crise en cours et pour la prévention de sa récidive.
(G2+) En cas de récidive critique, l'injection d'une dose additionnelle de 1,5 à 2 g IV est possible.
(G1+) Après la dernière crise, il est recommandé de maintenir une perfusion de $MgSO_4$ pendant une durée de 24 h.

Prééclampsie et atteinte rénale

(G1+) Il est recommandé de rechercher, dès le premier examen prénatal, des maladies rénales par l'emploi des bandelettes urinaires. En cas de positivité des bandelettes, il faut évaluer la protéinurie (seuil : 300 mg/j) et le sédiment urinaire (seuil : 10 hématies·mm^{-3}).
(G1+) Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale en cas de signes évocateurs de néphropathie (antécédents, HTA précoce, syndrome urinaire, etc.) en se souvenant que, dès le milieu de la grossesse, une créatinémie > 90 µmol/l est pathologique et que la formule de Cockcroft est inapplicable.
(G1+) Un avis spécialisé est recommandé devant la découverte de signes de néphropathie, quel que soit le terme, afin d'instituer une prise en charge conjointe (obstétricien, néphrologue, anesthésiste-réanimateur) de la grossesse permettant, entre autres, d'informer la patiente sur les risques personnels et fœtaux, de discuter l'indication des diurétiques *et d'envisager une terminaison de la grossesse en cas d'aggravation rapide de l'insuffisance rénale, de PTT ou de SHU.*

Prééclampsie et atteinte hépatique

(G1−) L'administration de corticoïdes pour le traitement du HELLP syndrome n'est pas recommandée car elle n'améliore pas le pronostic maternel et/ou néonatal.
(G1−) En cas de HELLP syndrome, le recours à la plasmaphérèse pour réduire la morbimortalité maternelle n'est pas recommandé.

Hématome rétroplacentaire (consensus professionnel)

(G1−) L'échographie n'est pas recommandée pour le dépistage de l'HRP chez les patientes à risque.
(G1−) En cas d'antécédent d'HRP isolé, aucune thérapeutique préventive spécifique n'est recommandée pour une grossesse ultérieure.

Anesthésie chez une femme en prééclampsie

(G1+) Une évaluation la plus précoce possible des patientes est recommandée en vue d'une anesthésie.
(G1+) Il est recommandé d'effectuer un bilan d'hémostase dans un délai le plus court possible avant de faire une anesthésie périmédullaire.
(G2+) La prise d'aspirine, indiquée pour la prévention de la PE, ne constitue pas en soi une contre-indication à la réalisation d'une anesthésie périmédullaire si :
- la patiente ne prend pas d'autres médicaments altérant l'hémostase ;
- le bilan d'hémostase (Quick, TCA, fibrinogène, numération plaquettaire) est compatible avec la réalisation d'une ALR.

(G2+) La valeur seuil des plaquettes recommandée est de 75 g/l pour réaliser une anesthésie péridurale, et de 50 g/l pour la rachianesthésie à condition que :
- la thrombopénie soit stable sur plusieurs numérations successives ;
- l'acte anesthésique soit réalisé par un opérateur entraîné ;
- la parturiente bénéficie d'une surveillance neurologique en post-partum ;
- la patiente n'ait pas pris d'aspirine au cours des trois derniers jours.

(G1+) Il est recommandé de mettre rapidement en place une analgésie périmédullaire parce qu'elle est bénéfique pour l'évolution de la pression artérielle, pour l'hémodynamique utéroplacentaire, et parce qu'elle facilite la prise en charge en cas de recours à une césarienne.

(G2+) Il est possible d'utiliser l'oxytocine (Syntocinon®) pendant et après le travail.

(G1−) La méthylergométrine (Méthergin®) est contre-indiquée chez la femme prééclamptique.

(G1+) En cas de rachianesthésie, il est recommandé :
- de limiter le remplissage vasculaire préalable aux cristalloïdes et à un maximum de 1000 ml ;
- de réduire ou suspendre le traitement antihypertenseur administré par voie IV jusqu'à l'installation complète du bloc.

(G1−) La dose-test adrénalinée n'est pas recommandée chez la femme prééclamptique.

(G1+) En cas d'anesthésie générale, il est recommandé :
- de faire une évaluation des critères d'intubation difficile immédiatement avant l'induction ;
- *de pratiquer une induction en séquence rapide avec intubation ;*
- de veiller à la prévention de la poussée hypertensive induite par l'intubation trachéale ;
- de prévoir systématiquement le risque d'extubation à problème.

(G2+) Il est possible de pratiquer une ALR après une crise d'éclampsie si les conditions suivantes sont réunies :
- la femme a repris conscience ;
- il n'y a pas de déficit neurologique ;
- l'état clinique est stable.

(G1+) En cas de convulsions subintrantes et/ou de troubles de la conscience, l'anesthésie générale est recommandée.

Après la prééclampsie

Pronostic des enfants nés de mère en prééclampsie (consensus professionnel)

(G1+) Il est recommandé d'informer les pédiatres des thérapeutiques administrées aux mères.

(G1+) En cas de prématurité ou de RCIU, il est recommandé au pédiatre et à l'obstétricien d'informer conjointement les parents des risques encourus.

(G2+) En cas de HELLP syndrome sévère et surtout en cas de SHAG, il est possible de discuter un dépistage néonatal du déficit en LCHAD. À défaut, il est conseillé une surveillance attentive du nourrisson et la réalisation d'un profil des acides gras à chaîne longue en cas d'altération clinique.

Suivi du post-partum précoce (consensus professionnel)

(G1+) Après l'accouchement, il est recommandé d'effectuer une surveillance stricte clinique et biologique pendant au moins 48 h. Elle comporte au minimum :

- une surveillance rapprochée de la pression artérielle avec adaptation thérapeutique en fonction des chiffres tensionnels (figure 1) ;
- l'évaluation quotidienne des apports hydriques, du poids et de la diurèse.

(G1+) Pour les femmes présentant une défaillance organique, une hospitalisation en secteur de réanimation est recommandée.

(G1+) Une surveillance tensionnelle bihebdomadaire et une consultation chez un médecin sont recommandées dans les 2 à 3 premières semaines du post-partum.

(G1+) Lors de la consultation postnatale réglementaire, il est recommandé de vérifier la normalisation tensionnelle et la disparition de la protéinurie.

(G2+) En l'absence de facteurs de risque et d'anomalies biologiques, il est possible de prescrire une contraception estroprogestative lors de la consultation postnatale.

Suivi à long terme

(G1+) Si l'HTA et/ou la protéinurie persistent 3 mois après l'accouchement, il est recommandé de prendre un avis médical spécialisé.

(G1−) Il ne faut pas pratiquer un examen histologique rénal en post-partum, **sauf dans l'un des cas suivants** :

- insuffisance rénale persistante ;
- signes d'affection systémique ;
- protéinurie persistant plus de 6 mois après l'accouchement.

(G1+) Il est recommandé de rechercher des anticorps antiphospholipides après une PE sévère et précoce.

(G1−) Il n'est pas recommandé de pratiquer un bilan de thrombophilie héréditaire, **sauf dans l'un des cas suivants** :

- antécédents personnels ou familiaux de maladie veineuse thromboembolique ;
- PE précoce ;
- association à un RCIU sévère, à un HRP ou à une mort fœtale in utero.

(G1+) Un suivi spécialisé précoce (avant 14 SA) est recommandé pour les grossesses ultérieures chez toute femme aux antécédents de PE précoce.

(G1+) Il est recommandé de surveiller l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaire, rénal et métabolique au long cours après une PE sévère.

Conclusion

Au total, il apparaît qu'au cours de ces huit dernières années, si la compréhension de la physiopathologie de la prééclampsie a beaucoup progressé, peu de modifications de prise en charge ont fait la preuve de leur efficacité. Les avancées principales nous semblent concerner principalement l'organisation des soins en réseau et l'importance capitale d'une information de la mère et de son conjoint tout au long de la maladie. Cette information se conçoit au mieux de manière prospective et collégiale, permettant ainsi aux futurs parents de participer le plus possible aux décisions thérapeutiques.